

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



AH

<b>(51) 国際特許分類6</b> C07D 207/04, 213/56, 295/22, 209/44, 417/12, 409/04, 333/68, 401/04, 405/04, 239/48, 277/28, 307/85, 495/04, 491/048, 513/04, 498/04, 233/64, 211/34, 233/26, 217/26, 215/48, 235/08, 471/04, A61K 31/44, 31/495, 31/55, 31/505, 31/535, 31/445, 31/53, 31/54, 31/435, 31/415, 31/47	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO00/09480</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 2000年2月24日(24.02.00)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP99/04344  <b>(22) 国際出願日</b> 1999年8月11日(11.08.99)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平10/227449      1998年8月11日(11.08.98) 特願平10/244175      1998年8月28日(28.08.98) 特願平10/251674      1998年9月4日(04.09.98)  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103-8234 東京都中央区日本橋3丁目14番10号 Tokyo, (JP) <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</b> 小林祥三(KOBAYASHI, Syozo)[JP/JP] 小森谷聡(KOMORIYA, Satoshi)[JP/JP] 萩野谷憲康(HAGINOYA, Noriyasu)[JP/JP] 鈴木正則(SUZUKI, Masanori)[JP/JP] 吉野利治(YOSHINO, Toshiharu)[JP/JP] 永原孝恭(NAGAHARA, Takayasu)[JP/JP] 永田 勉(NAGATA, Tsutomu)[JP/JP] 堀野治彦(HORINO, Haruhiko)[JP/JP]	伊藤昌之(ITO, Masayuki)[JP/JP] 望月明慶(MOCHIZUKI, Akiyoshi)[JP/JP] 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo, (JP) <b>(74) 代理人</b> 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)  <b>(81) 指定国</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)  添付公開書類 国際調査報告書	
<b>(54)Title:    NOVEL SULFONYL DERIVATIVES</b>  <b>(54)発明の名称    新規なスルホニル誘導体</b>  <b>(57) Abstract</b> Sulfonyl derivatives represented by the following general formula (I): $Q^1-Q^2-T^1-Q^3-SO_2-Q^A$ and drugs containing the same (wherein $Q^1$ is an optionally substituted, saturated or unsaturated, five- or six-membered cyclic hydrocarbon group, a five- or six-membered heterocyclic group, or the like; $Q^2$ is a single bond, oxygen, sulfur, $C_1-C_6$ alkylene or the like; $Q^A$ is optionally substituted arylalkenyl, heteroarylalkenyl or the like; and $T^1$ is carbonyl or the like). These compounds have potent FXa-inhibitory effects and promptly exert satisfactory and persistent antithrombotic effects through oral administration, thus being useful as anticoagulant agents little accompanied with side effects.		

(57)要約

本発明は、一般式（Ⅰ）



[式中、Q<sup>1</sup>は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、5～6員の複素環式基等を、Q<sup>2</sup>は単結合、酸素原子、硫黄原子、炭素数1～6のアルキレン基等を、Q<sup>3</sup>は置換基を有することもあるアリールアルケニル基、ヘテロアリールアルケニル基等を、T<sup>1</sup>はカルボニル基等をそれぞれ意味する。]

で表されるスルホニル誘導体及びこれを含有する医薬に関する。この化合物は、FXa阻害作用が強く、経口投与で速やかに十分且つ持続的な抗血栓効果が得られ、副作用の少ない抗凝固薬として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	DE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	EE	スウェーデン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GB	ガボン	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア
HA	ボズニア・ヘルツェゴビナ	GE	英国	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BE	ベルギー	GH	グルジア	MA	モロッコ	SZ	スワジランド
BG	ブルガリア	GN	ガンビア	MC	モナコ	TD	チャード
BJ	ベナン	GW	ギニア	MD	モルドヴァ	TG	タンザニア
BR	ブラジル	HR	ギリシャ	MG	マダガスカル	TJ	タジキスタン
BY	ベラルーシ	HU	クロアチア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	ID	インドネシア	ML	マレーシア	TR	トルコ
CC	中央アフリカ	IL	イスラエル	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	IN	インド	MR	モリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IS	アイスランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボアール	IT	イタリア	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	JP	日本	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CN	中国	KE	ケニア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CR	コスタ・リカ	KR	韓国	NO	ノールウェー	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ			NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス			PL	ポーランド		
CZ	チェッコ			PT	ポルトガル		
DE	ドイツ			RO	ルーマニア		
DK	デンマーク						

## 明 細 書

## 新規なスルホニル誘導体

## 技術分野

本発明は、活性化血液凝固第X因子（以下、F X a と略す）を阻害して強力な抗凝固作用を示す経口投与も可能な新規なスルホニル誘導体、その塩およびそれらを有効成分として含有する血液凝固抑制剤または血栓もしくは塞栓の予防および／または治療剤に関するものである。

## 背景技術

不安定狭心症、脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁置換後の血栓形成、血行再建後の再閉塞および体外循環時の血栓形成は血液凝固能の亢進が重要な要因の一つであることから、用量反応性に優れ、持続性があり、出血の危険が低く、副作用の少ない、経口投与でも直ちに十分な効果が得られる優れた抗凝固薬が求められている（トロンボシス リサーチ；Thrombosis Research、68巻、507-512ページ、1992年）。

様々な作用機作に基づく抗凝固薬の研究の中から、F X a 阻害薬は優れた抗凝固薬となる可能性が示唆されている。血液凝固系は多段階の酵素反応による増幅過程を経て大量のトロンビンが産生され、不溶性のフィブリンを生成する一連の反応である。内因系においては接触因子の活性化に引き続き多段階の反応の後に、活性化第V I I I 因子、カルシウムイオンの存在下にリン脂質膜上で活性化第I X 因子が第X因子を活性化する。また、外因系においては組織因子の存在下に活性化V I I 因子が第X因子を活性化する。即ち、凝固系の中での第X因子のF X a への活性化がトロンビン生成において必須の反応である。両系において活



性化された第X因子(FXa)はプロトロンビンを限定分解しトロンビンを生成する。生成したトロンビンは上流の凝固因子を活性化するため、トロンビンの生成はさらに増幅される。上記のようにFXaよりも上位の凝固系は内因系、外因系に分かれるため、FXaよりも上位の凝固系酵素を阻害したのではFXaの産生を十分に抑制し得ず、結果としてトロンビンを産生してしまうことになる。また、凝固系は自己増幅反応であることから、生成したトロンビンを阻害するよりも上位に位置するFXaの阻害により効率良く凝固系の抑制が達成され得る(トロンボシス リサーチ; Thrombosis Research、15巻、617-629ページ、1979年)。

FXa阻害薬の優れるもう一つの点は、血栓モデルで有効な用量と実験的出血モデルでの出血時間を延長させる用量との乖離の大きいことことであり、この実験結果よりFXa阻害薬は出血の危険の少ない抗凝固薬であると考えられる。

FXa阻害薬として様々な化合物が報告されているが、一般にアンチトロンビンIIIやアンチトロンビンIII依存性のペントサッカライドなどは、生体内で血栓形成に実際の役割を果たしているプロトロンビナーゼ複合体を阻害出来ないことが知られ(トロンボシス リサーチ; Thrombosis Research、68巻、507-512ページ、1992年、ジャーナル オブ クリニカル インベスティゲーション; Journal of Clinical Investigation、71巻、1383-1389ページ、1983年、メビオ; Mebio、8月号、92-97ページ)、さらに経口投与では有効性を示さない。吸血動物であるダニやヒルより単離されたチックアンチコアギュラントペプチド(TAP)(サイエンス; Science、248巻、593-596ページ、1990年。)およびアンチスタシン(AST)(ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー; Journal of Biological Chemistry、263巻、10162-10167ページ、1988年)もFXaを阻害し静脈血栓モデルから動脈血栓モデルまで抗血栓効果を示すが、これらは高分子のペプチドであり経口投与では無効である。この様な観点か

ら、アンチトロンビンⅢ非依存性に凝固因子を直接阻害する低分子のFXa阻害薬の開発が行われてきた。

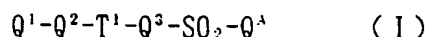
本発明の目的はFXa阻害作用が強く、経口投与で速やかに十分且つ持続的な抗血栓効果を得られる副作用の少ない、優れた抗凝固薬としての新規なスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を提供することにある。

#### 発明の開示

上記実状に鑑み、本発明者らは、新規な抗FXa阻害剤の合成ならびに薬理作用の検討を鋭意実施した結果、新規なスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物が、強いFXa阻害作用ならびに強い抗凝固作用を示し、経口投与においても強く即効的かつ持続的にFXaを阻害し、強力な抗凝固作用、抗血栓作用を示し安全性も高く、血栓・塞栓に基づく種々の疾病の予防並びに治療薬として有用であることを見だし本発明を完成した。

すなわち、本発明は、以下の一般式(Ⅰ)で表されるスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を提供するものである。

一般式(Ⅰ)



[式中、 $Q^1$  は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性の縮合環基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の3環性の縮合環基を意味する。

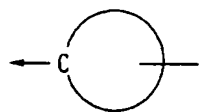
$Q^2$  は単結合、酸素原子、硫黄原子、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルケニレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニレン基、

基-N( $R^1$ )-CO-

(基中、 $R^1$  は水素原子またはアルキル基を意味する。)、

基  $-N(R^2) - (CH^2)_m -$

(基中、 $R^2$  は水素原子またはアルキル基を意味し、 $m$  は 0 ~ 6 の整数を意味する。)、または基

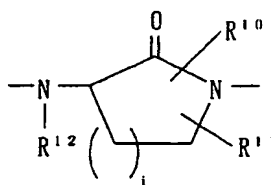
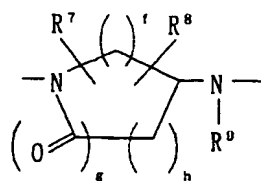
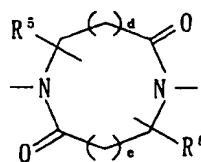
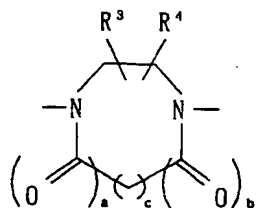


(この基は、置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 5 ~ 6 員の環状炭化水素基、

置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 5 ~ 6 員の複素環式基、  
または

置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 2 環性の縮合環基を意味する。 $\leftarrow C$  はこの基の炭素原子が  $Q^1$  と結合することを示す。) を意味する。

$Q^3$  は以下のいずれかの基を意味する。



(これらの基中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  が結合する炭素原子が窒素原子に隣り合わないときは、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、アルキル基、

アルコキシル基、  
アルコキシアルキル基、  
アルコキシアルキルオキシ基、  
ヒドロキシアルキル基、  
ヒドロキシアルキルオキシ基、  
ヒドロキシアルキルカルボニル基、  
ヒドロキシアルキルスルホニル基、  
ホルミル基、  
ホルミルアルキル基、  
ホルミルアルキルカルボニル基、  
ホルミルアルキルスルホニル基、  
アルキルカルボニル基、  
アルキルスルホニル基、  
アルキルカルボニルアルキル基、  
アルキルスルホニルアルキル基、  
カルボキシル基、  
カルボキシアルキル基、  
カルボキシアルキルオキシ基  
カルボキシアルキルカルボニル基、  
カルボキシアルキルスルホニル基、  
カルボキシアルキルカルボニルアルキル基、  
カルボキシアルキルスルホニルアルキル基、  
アルコキシカルボニル基、  
アルコキシカルボニルアルキル基、  
アルコキシカルボニルアルキルオキシ基、  
アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、

アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、  
置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルオキシ基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニルオキシ基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキルオキシ基、  
アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、  
アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアリールスルホニルアミノカルボニル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノスルホニルアルキル基、  
シアノアルキル基、  
アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアルコキシアルキルアミノカルボニルアルキル基、  
アルキルカルボニルオキシアルキル基または  
基A<sup>1</sup>-B<sup>1</sup>-（基中、A<sup>1</sup>は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の

5～6員の複素環式基を意味する。B' は単結合、カルボニル基、アルキレン基、カルボニルアルキル基、 $-O-C_1\sim C_6$ アルキレン基、 $-COO-C_1\sim C_6$ アルキレン基、基-NHCO-または基-NHCO- $C_1\sim C_6$ アルキレン基を意味する。)を意味する。

また、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ が結合する炭素原子が窒素原子に隣り合うときはそれぞれ独立して、

水素原子、

アルキル基、

ヒドロキシアルキル基、

ヒドロキシアルキルカルボニル基、

ヒドロキシアルキルスルホニル基、

ホルミル基、

ホルミルアルキル基、

ホルミルアルキルカルボニル基、

ホルミルアルキルスルホニル基、

アルキルカルボニル基、

アルキルスルホニル基、

アルキルカルボニルアルキル基、

アルキルスルホニルアルキル基、

カルボキシル基、

カルボキシアルキル基、

カルボキシアルキルカルボニル基、

カルボキシアルキルスルホニル基、

カルボキシアルキルカルボニルアルキル基、

カルボキシアルキルスルホニルアルキル基、

アルコキシアルキル基、

アルコキシカルボニル基、  
アルコキシカルボニルアルキル基、  
アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、  
アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基、  
アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、  
アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアリールスルホニルアミノカルボニル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノスルホニルアルキル基、  
シアノアルキル基、  
アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアルコキシアルキルアミノカルボニルアルキル基、  
アルキルカルボニルオキシアルキル基、または  
基 $A^2-B^2-$ （基中、 $A^2$ は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基を意味する。 $B^2$ は単結合、カルボニル基、アルキレン基、カルボニルアルキル基、 $-O-C_1\sim C_6$ アルキレン基、 $-COO-C_1\sim C_6$ アルキレン基、基 $-NHCO-$ または基 $-NHCO-C_1\sim C_6$ アルキレン基を意味する。）を意味する。

また、 $R^3$  および  $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は環を構成する炭素原子とともに一緒になって置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～7 員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～7 員の複素環式基を意味してもよく、 $R^9$  および  $R^{12}$  はそれぞれ独立して、

水素原子、

アルキル基、

ヒドロキシアルキル基、

ヒドロキシアルキルカルボニル基、

ヒドロキシアルキルスルホニル基、

アルコキシル基、

アルコキシアルキル基、

アルコキシアルキルカルボニル基、

アルコキシアルキルスルホニル基、

ホルミル基、

ホルミルアルキル基、

ホルミルアルキルカルボニル基、

ホルミルアルキルスルホニル基、

アルキルカルボニル基、

アルキルカルボニルアルキル基、

アルキルスルホニル基、

アルキルスルホニルアルキル基、

カルボキシアルキル基、

カルボキシアルキルカルボニル基、

カルボキシアルキルスルホニル基、

カルボキシアルキルカルボニルアルキル基、



カルボキシアルキルスルホニルアルキル基、  
アルコキシカルボニル基、  
アルコキシカルボニルアルキル基、  
アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、  
アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、  
置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルオキシ基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルオキシカルボニル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルオキシアルキル基、  
アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、  
アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアリールスルホニルアミノカルボニル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノスルホニルアルキル基、  
シアノアルキル基、  
アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアルコキシアルキルアミノカルボ

ニルアルキル基または、

アルキルカルボニルオキシアルキル基を意味する。

また、 $R^9$  は  $R^7$  または  $R^8$  と一緒になって環を構成する炭素原子と  $R^9$  が結合する窒素原子とともに、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5 ～ 7 員の複素環式基を意味してもよい。

また、 $R^{12}$  は  $R^{10}$  または  $R^{11}$  と一緒になって環を構成する炭素原子と  $R^{12}$  が結合する窒素原子とともに、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5 ～ 7 員の複素環式基を意味してもよい。

a、b、d、e および g はそれぞれ独立して、0 または 1 の整数を意味する。c は 0 から 3 の整数を意味する。f、h および i はそれぞれ独立して、1 から 3 の整数を意味する。ただし、a と b と c の和は 2 または 3 の整数を意味し、d および e の和は 0 または 1 の整数を意味し、f と g と h の和は 3 から 5 の整数を意味する。)

$Q^A$  は置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性の縮合環基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 3 環性の縮合環基、基  $Ar-C(H)=N-$  (基中、Ar は置換基を有することもあるアリール基を意味する。) または基  $Het-C(H)=N-$  (基中、Het は置換基を有することもあるヘテロアリール基を意味する。) を意味する。

$T^1$  はカルボニル基、

基  $-CH(R^{13})-$

(基中、 $R^{13}$  は水素原子、アルキル基、水酸基が保護されることもあるヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基またはアミノ基部分に置換基(保護基)を有することもあるアミノアルキル基を意味する。)

基-C(=NOR<sup>14</sup>)-または基-C(=N-NHR<sup>14'</sup>)-

(基中、R<sup>14</sup>およびR<sup>14'</sup>はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基またはアミノ基部分に置換基を有することもあるアミノアルキル基を意味する。)を意味する。]

また、本発明は、上記一般式(I)で表されるスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬を提供するものである。

また、本発明は、上記一般式(I)で表されるスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

さらに本発明は、上記一般式(I)で表されるスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物の医薬としての使用を提供するものである。

さらにまた、本発明は、上記一般式(I)で表されるスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とするFXaに起因する疾患、血液凝固性疾患、血栓、塞栓に基づく種々の疾患の処置方法を提供するものである。

#### 発明を実施するための最良の形態

一般式(I)で表される本発明のスルホニル誘導体における置換基について説明する。

##### <基Q<sup>A</sup>について>

基Q<sup>A</sup>は置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性の縮合環基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の3環性の縮合環基、基Ar-C(H)=N-(基中、Arは置換基を有することもあるアリール基を意味する。)または基Het-C(H)=N-(基中、Het

は置換基を有することもあるヘテロアリール基を意味する。)を意味する。

基Q<sup>A</sup>において、置換基を有することもあるアリールアルケニル基は、アリール基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルケニレン基とで構成する基を意味する。アリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等を挙げることができ、アリールアルケニル基としては、例えば、フェニルエテニル基等を挙げることができる。

置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基は、ヘテロアリール基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルケニレン基とで構成する基を意味する。ヘテロアリール基は、少なくとも1個の異原子を含む芳香族性の1価の基を意味し、例えば、ピリジル基、フリル基、チエニル基等を挙げることができる。ヘテロアリールアルケニル基としては、例えば、ピリジルエテニル基等を挙げることができる。

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性の縮合環基、飽和もしくは不飽和の3環性の縮合環基は、①置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基が縮合したもの、②置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基と置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基とが縮合したもの、③置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基が縮合したものを意味する。

飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基としては、例えば、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基およびフェニル基等を挙げることができる。なお、シクロペンテニル基のように複数の構造異性がある場合は、それらはすべて含まれる。

飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基は、少なくとも1個の異原子を含む環式基であり、異原子としては酸素原子、窒素原子および硫黄原子等を挙げる

ことができる。飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基としては、例えば、フリル基、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリニル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、オキサトリアゾリル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、チオモルホリニル基、テトラゾリル基、トリアゾリル基およびトリアジニル基等を挙げることができる。なお、ピラニル基のように複数の構造異性がある場合は、それらはすべて含まれる。

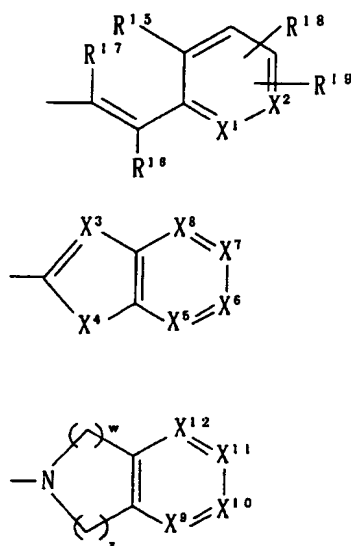
したがって、例えば、①のものとしては、インデニル基、インダニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等を挙げることができる。②のものとしては、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、インドリニル基、キノリル基、ベンゾジアジニル基、テトラヒドロイソキノリル基、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロベンゾチアゾリル基、イソインドリル基等を挙げることができる。③のものとしては、ナフチリジニル基、テトラヒドロチエノピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、テトラヒドロピリドピリジル基、チアゾロピリダジニル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ピロロピリジル基、テトラヒドロピロロピリジル基、ジヒドロピリドキナゾリニル基、ピリドピリミジニル基、テトラヒドロピリドピリミジニル基、ピラノチアゾリル基、ジヒドロピラノチアゾリル基、フロピリジル基、テトラヒドロフロピリジル基、オキサゾロピリジル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基等を挙げることができる。

基 $\text{Ar}-\text{C}(\text{H})=\text{N}-$ （基中、 $\text{Ar}$ は置換基を有することもあるアリアル基を意味する。）におけるアリアル基としては、先に説明したものと同様のものを意味し、基 $\text{Ar}-\text{C}(\text{H})=\text{N}-$ としては、置換基を有することもあるフェニル基と基 $-\text{C}(\text{H})=\text{N}-$ とで構成される基等を意味する。

また、基  $\text{Het}-\text{C}(\text{H})=\text{N}-$  (基中、 $\text{Het}$  は置換基を有することもあるヘテロアリール基を意味する。) におけるヘテロアリール基としては、先に説明したものと同様のものを意味し、基  $\text{Het}-\text{C}(\text{H})=\text{N}-$  としては、置換基を有することもあるピリジル基と基  $\text{Het}-\text{C}(\text{H})=\text{N}-$  とで構成される基等を意味する。

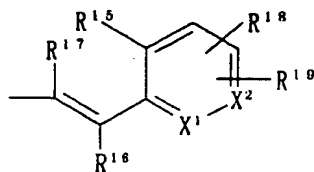
アリールアルケニル基、ヘテロアリールアルケニル基、飽和もしくは不飽和の2環性の縮合環基、飽和もしくは不飽和の3環性の縮合環基、基  $\text{Ar}-\text{C}(\text{H})=\text{N}-$ 、基  $\text{Het}-\text{C}(\text{H})=\text{N}-$  は、それぞれ置換基を1個～2個有することもあり、置換基としては、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、ハロゲン原子が1個から3個置換したハロゲノメチル基、アミノ基、シアノ基、アミノメチル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基 (例えば、メチル基、エチル基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルコキシル基 (例えば、メトキシル基、エトキシル基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～7のアルコキシカルボニルアミジノ基 (例えば、メトキシカルボニルアミジノ基、エトキシカルボニルアミジノ基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルケニル基 (例えば、ビニル基、アリル基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルキニル基 (例えば、エチニル基、プロピニル基など)、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基など) およびアミノカルボニル基等を挙げることができる。

基  $\text{Q}^A$  は、より具体的には、以下のいずれかの基を示すものである。



以下に、これらの基における置換基について説明を加える。

基



における $R^{15}$ は、水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシル基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルキルカルボニルオキシ基、または基 $A^3-B^3-$

(基中、 $A^3$  は置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基を意味する。

B<sup>3</sup> は単結合、カルボニル基、アルキレン基、カルボニルアルキル基、カルボニルアルキルオキシ基、またはアルキレンカルボニルオキシ基を意味する。)を意味する。

R<sup>15</sup>において、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子等を挙げることができる。

アルキル基は、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基等を挙げることができる。

ヒドロキシアルキル基は、水酸基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、アルキレン基としては、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、シクロヘキシレン基等を挙げることができる。ヒドロキシアルキル基としては、例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等を挙げることができる。

アルコキシル基は、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基と酸素原子で構成する基を意味し、例えば、メトキシル基、エトキシル基、イソプロポキシル基等を挙げることができる。

アルコキシアルキル基は、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルコキシル基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシメチル基等を挙げることができる。

カルボキシアルキル基は、カルボキシル基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基等を挙げることができる。

アルキルカルボニル基は、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基とカルボニル基とで構成する基を意味し、例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基等を挙げることができる。



アルコキシカルボニル基は、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルコキシル基とカルボニル基とで構成する基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等を挙げることができる。

アルコキシカルボニルアルキル基は、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～7のアルコキシカルボニル基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルメチル基等を挙げることができる。

アルキルカルボニルオキシ基は、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～7のアルキルカルボニル基と酸素原子とで構成する基を意味し、例えば、メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基等を挙げることができる。

基 $A^3-B^3-$ において、 $A^3$ は置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基を意味する。

したがって、 $A^3$ が置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基を意味する場合、 $B^3$ が単結合、カルボニル基、アルキレン基、カルボニルアルキル基、カルボニルアルキルオキシ基またはアルキレンカルボニルオキシ基を意味することから、基 $A^3-B^3-$ は、例えば、以下の群(A)に示すような基等を意味するものである。

群(A)：

置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキルオキシ基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニルオキシ基等。

以下に、群(A)で示した基について説明する。

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基は、置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基とカルボニル基とで構成する基を意味する。

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基は、置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、アミノアルキル基としては、例えば、アミノメチル基、アミノエチル基等を挙げることができる。

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基は、上述の置換基を有することもあるアミノカルボニル基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、アミノカルボニルアルキル基としては、例えば、アミノカルボニルメチル基、アミノカルボニルエチル基を挙げることができる。

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキルオキシ基は、上述の置換基を有することもあるアミノカルボニルアルキル基と酸素原子とで構成する基を意味し、アミノカルボニルアルキルオキシ基としては、例えば、アミノカルボニルメトキシ基、アミノカルボニルエトキシ基を意味する。

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカ

ルボニル基は、上述の置換基を有することもあるアミノアルキル基とカルボニル基とで構成する基を意味し、アミノアルキルカルボニル基としては、例えば、アミノメチルカルボニル基、アミノエチルカルボニル基等を挙げることができる。

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニルオキシ基は、上述の置換基を有することもあるアミノアルキルカルボニル基と酸素原子とで構成する基を意味し、アミノアルキルカルボニルオキシ基としては、例えば、アミノメチルカルボニルオキシ基、アミノエチルカルボニルオキシ基等を挙げることができる。

なお、アミノ基（部分）に置換し得る置換基としては、例えば、以下の群（1）のものを挙げることができる。

群（1）：

アルキル基、

アルケニル基、

ハロゲノアルキル基、

ハロゲノアルケニル基、

ヒドロキシアルキル基、

ヒドロキシアルキルカルボニル基、

ヒドロキシアルキルスルホニル基、

アルコキシル基、

アルコキシアルキル基、

アルコキシアルキルカルボニル基、

アルコキシアルキルスルホニル基、

ホルミル基、

ホルミルアルキル基、

ホルミルアルキルカルボニル基、

ホルミルアルキルスルホニル基、

アルキルカルボニル基、  
アルキルカルボニルアルキル基、  
アルキルスルホニル基、  
アルキルスルホニルアルキル基、  
カルボキシアルキル基、  
カルボキシアルキルカルボニル基、  
カルボキシアルキルスルホニル基、  
カルボキシアルキルカルボニルアルキル基、  
カルボキシアルキルスルホニルアルキル基、  
アルコキシカルボニル基、  
アルコキシカルボニルアルキル基、  
アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、  
アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、  
トリフルオロメチルスルフォニルオキシアルケニル基、および  
基  $a^3 - b^3 -$

(基中、 $a^3$  はハロゲン原子、水酸基、アミノ基、アルコキシル基、アルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基およびアミノカルボニル基からなる群より選ばれる置換基を1個～3個有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基を意味する。

$b^3$  は単結合、カルボニル基、アルキレン基、カルボニルアルキル基、カルボニルアルキルオキシ基、アルキレンカルボニルオキシ基、アルキレンアミノカルボニル基、アルキレンアミノカルボニルアルキル基、アルキレンアミノスルホニル基またはアルキレンアミノスルホニルアルキル基を意味する。 )。

ここで、群(1)における、アミノ基(部分)に置換し得る置換基について説明を加える。

アルキル基は、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のものを意味する。

アルケニル基は、直鎖状、分枝状または環状の炭素数 2～6 のアルケニル基を意味し、例えば、ビニル基、アリル基等を挙げることができる。

ハロゲノアルキル基は、ハロゲン原子と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、クロロメチル基、ブromoエチル基等を挙げることができる。

ハロゲノアルケニル基とは、ハロゲン原子と直鎖状もしくは分枝状の炭素数 2～6 のアルケニレン基とで構成する基を意味し、例えば、クロロビニル基、ブromoアリル基等を挙げることができる。なお、二重結合の位置は特に限定されるものではない。

ヒドロキシアルキル基は、水酸基と直鎖状、分枝状、環状の炭素数 2～6 のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基等を挙げることができる。

ヒドロキシアルキルカルボニル基は、上述のヒドロキシアルキル基とカルボニル基とで構成する基を意味し、例えば、ヒドロキシメチルカルボニル基、ヒドロキシエチルカルボニル基等を挙げることができる。

ヒドロキシアルキルスルホニル基は、上述のヒドロキシアルキル基とスルホニル基とで構成する基を意味し、例えば、ヒドロキシメチルスルホニル基、ヒドロキシエチルスルホニル基等を挙げることができる。アルコキシル基は、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のものを意味する。

アルコキシアルキル基は、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルコキシル基と直鎖状、分枝状、環状の炭素数 2～6 のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、メトキシエチル基、エトキシエチル基、メトキシプロピル基等を挙げることができる。

アルコキシアルキルカルボニル基は、上述のアルコキシアルキル基とカルボニル基とで構成する基を意味し、例えば、メトキシエチルカルボニル基、エトキシ

メチルカルボニル基等を挙げることができる。

アルコシアルキルスルホニル基は、上述のアルコシアルキル基とスルホニル基とで構成する基を意味し、例えば、メトキシメチルスルホニル基、エトキシメチルスルホニル基等を挙げることができる。

ホルミルアルキル基は、ホルミル基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、ホルミルメチル基、ホルミルエチル基等を挙げることができる。

ホルミルアルキルカルボニル基は、上述のホルミルアルキル基とカルボニル基とで構成する基を意味し、例えば、ホルミルメチルカルボニル基、ホルミルエチルカルボニル基等を挙げることができる。

ホルミルアルキルスルホニル基は、上述のホルミルアルキル基とスルホニル基とで構成する基を意味し、例えば、ホルミルメチルスルホニル基、ホルミルエチルスルホニル基等を挙げることができる。

アルキルカルボニル基は、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基とカルボニル基とで構成する基を意味し、例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基等を挙げることができる。

アルキルカルボニルアルキル基は、上述のアルキルカルボニル基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、メチルカルボニルメチル基、エチルカルボニルメチル基等を挙げることができる。

アルキルスルホニル基は、上述のアルキル基とスルホニル基とで構成する基を意味し、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基等を挙げることができる。

アルキルスルホニルアルキル基は、上述のアルキルスルホニル基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、メチルスルホニルメチル基、エチルスルホニルメチル基等を挙げることがで

きる。

カルボキシアルキル基は、カルボキシル基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味する。

カルボキシアルキルカルボニル基は、上述のカルボキシアルキル基とカルボニル基とで構成する基を意味し、例えば、カルボキシメチルカルボニル基、カルボキシエチルカルボニル基等を挙げることができる。

カルボキシアルキルスルホニル基は、上述のカルボキシアルキル基とスルホニル基とで構成する基を意味し、例えば、カルボキシメチルスルホニル基、カルボキシエチルスルホニル基等を挙げることができる。

カルボキシアルキルカルボニルアルキル基は、上述のカルボキシアルキルカルボニル基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、カルボキシメチルカルボニルメチル基、カルボキシエチルカルボニルメチル基等を挙げることができる。

カルボキシアルキルスルホニルアルキル基は、上述のカルボキシアルキルスルホニル基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、カルボキシメチルスルホニルメチル基、カルボキシエチルスルホニルメチル基等を挙げることができる。

アルコキシカルボニル基は、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルコキシル基とカルボニル基とで構成する基を意味する。

アルコキシカルボニルアルキル基は、上述のアルコキシカルボニル基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味する。

アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基は、上述のアルコキシカルボニルアルキル基とカルボニル基とで構成する基を意味し、例えば、メトキシカルボニルエチルカルボニル基、エトキシカルボニルメチルカルボニル基等を意味する。

アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基は、上述のアルコキシカルボニルアルキル基とスルホニル基とで構成する基を意味し、例えば、メトキシカルボニ

ルエチルスルホニル基、エトキシカルボニルメチルスルホニル基等を意味する。

トリフルオロメチルスルフォニルオキシアルケニル基は、トリフルオロメチルスルフォニルオキシ基と直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルケニレン基とで構成する基を意味し、例えば、トリフルオロメチルスルフォニルオキシビニル基、トリフルオロメチルスルフォニルオキシアリル基等を挙げることができる。

基  $a^3-b^3$  における、 $a^3$  はハロゲン原子等の置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基を意味するが、ここで、飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基としては、例えば、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基およびフェニル基等を挙げることができる。なお、シクロペンテニル基のように複数の構造異性がある場合は、それらはすべて含まれる。

飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基は、少なくとも1個の異原子を含む環式基であり、異原子としては酸素原子、窒素原子および硫黄原子等を挙げることができる。飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基としては、例えば、フリル基、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリニル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、オキサトリアゾリル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、チオモルホリニル基、テトラゾリル基、トリアゾリル基およびトリアジニル基等を挙げることができる。なお、ピラニル基のように複数の構造異性がある場合は、それらはすべて含まれる。

$b^3$  は単結合やカルボニル基、アルキレン基、カルボニルアルキル基、カルボニルアルキルオキシ基、アルキレンカルボニルオキシ基、アルキレンアミノカルボニル基、アルキレンアミノカルボニルアルキル基、アルキレンアミノスルホニ



ル基またはアルキレンアミノスルホニルアルキル基の2価の基を意味するが、アルキレン基は、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のものを意味する。

カルボニルアルキル基は、カルボニル基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、カルボニルメチル基、カルボニルエチル基等を挙げることができる。

カルボニルアルキルオキシ基は、上述のカルボニルアルキル基と酸素原子とで構成する基を意味し、例えば、カルボニルメトキシ基、カルボニルエトキシ基等を挙げることができる。

アルキレンカルボニルオキシ基は、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とカルボニル基と酸素原子とで構成する基を意味し、例えば、メチレンカルボニルオキシ基、エチレンカルボニルオキシ基等を挙げることができる。

アルキレンアミノカルボニル基は、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とイミノ基とカルボニル基とで構成する基を意味し、例えば、メチレンアミノカルボニル基、エチレンアミノカルボニル基等を挙げることができる。

アルキレンアミノカルボニルアルキル基は、上述のアルキレンアミノカルボニル基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、メチレンアミノカルボニルメチル基、エチレンアミノカルボニルメチル基等を挙げることができる。

アルキレンアミノスルホニル基は、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とイミノ基とスルホニル基とで構成する基を意味し、例えば、メチレンアミノスルホニル基、エチレンアミノスルホニル基等を挙げることができる。

また、アルキレンアミノスルホニルアルキル基とは、上述のアルキレンアミノスルホニル基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とで

構成する基を意味し、例えば、メチレンアミノスルホニルメチル基、エチレンアミノスルホニルメチル基等を挙げることができる。

上述の  $a^3$  としての飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基または飽和もしくは不飽和の 5～6 員の複素環式基に置換し得る置換基について説明を加える。ハロゲン原子、アルコキシル基、アルキル基、アルコキシカルボニル基およびアミノカルボニル基は、先に説明したものと同様のものを意味する。

基  $a^3-b^3-$  としては、 $a^3$  と  $b^3$  の組み合わせにより種々のものが存在し、例えば、以下のような基を挙げることができる。

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～6 員の複素環式基とカルボニル基とで構成する基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基とアルキレン基とで構成する基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～6 員の複素環式基とカルボニルアルキル基とで構成する基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基とカルボニルアルキルオキシ基とで構成する基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～6 員の複素環式基とアルキレンカルボニルオキシ基とで構成する基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基とアルキレンアミノカルボニル基とで構成する基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～6 員の複素環式基とアルキレンアミノカルボニルアルキル基とで構成する基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基とアルキレンアミノスルホニル基とで構成する基、および

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～6 員の複素環式基とアルキ

レンアミノスルホニルアルキル基とで構成する基等。

アミノ基（部分）に置換し得る置換基としては、上述の群（１）のもののほかに以下の群（２）のものをも挙げることができる。

群（２）：

上述の群（１）から選ばれる置換基を１個もしくは２個有することもあるアミノ基、

アミノ基部分に上述の群（１）から選ばれる置換基を１個もしくは２個有することもあるアミノアルキル基、

アミノ基部分に上述の群（１）から選ばれる置換基を１個もしくは２個有することもあるアミノカルボニル基、

アミノ基部分に上述の群（１）から選ばれる置換基を１個もしくは２個有することもあるアミノカルボニルアルキル基、

アミノ基部分に上述の群（１）から選ばれる置換基を１個もしくは２個有することもあるアミノカルボニルアルキルカルボニル基、

アミノ基部分に上述の群（１）から選ばれる置換基を１個もしくは２個有することもあるアミノカルボニルアルキルスルホニル基、

アミノ基部分に上述の群（１）から選ばれる置換基を１個もしくは２個有することもあるアミノアルキルカルボニル基、

アミノ基部分に上述の群（１）から選ばれる置換基を１個もしくは２個有することもあるアミノスルホニル基、

アミノ基部分に上述の群（１）から選ばれる置換基を１個もしくは２個有することもあるアミノスルホニルアルキル基、

アミノ基部分に上述の群（１）から選ばれる置換基を１個もしくは２個有することもあるアミノアルキルスルホニル基、

アミノ基部分に上述の群（１）から選ばれる置換基を１個もしくは２個有することもあるアミノスルホニルアルキルカルボニル基、および

アミノ基部分に上述の群(1)から選ばれる置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノスルホニルアルキルスルホニル基。

以下に、群(2)の置換基について説明を加える。

この群(2)におけるアミノアルキル基、アミノカルボニル基、アミノカルボニルアルキル基およびアミノアルキルカルボニル基は、先に説明したものと同一ものを意味する。

アミノ基部分に置換基を有することもあるアミノアルキル基とは、先に説明した置換基を有することもあるアミノ基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、アミノアルキル基としては、例えば、アミノエチル基、アミノプロピル基等を挙げることができる。

アミノ基部分に置換基を有することもあるアミノカルボニルアルキルカルボニル基とは、先に説明した置換基を有することもあるアミノカルボニルアルキル基とカルボニル基とで構成する基を意味し、アミノカルボニルアルキルカルボニル基としては、例えば、アミノカルボニルメチルカルボニル基、アミノカルボニルエチルカルボニル基等を挙げることができる。

アミノ基部分に置換基を有することもあるアミノカルボニルアルキルスルホニル基とは、先に説明した置換基を有することもあるアミノカルボニルアルキル基とスルホニル基とで構成する基を意味し、アミノカルボニルアルキルスルホニル基としては、例えば、アミノカルボニルメチルスルホニル基、アミノカルボニルエチルスルホニル基等を挙げることができる。

アミノ基部分に置換基を有することもあるアミノスルホニル基とは、先に説明した置換基を有することもあるアミノ基とスルホニル基とで構成する基を意味する。

アミノ基部分に置換基を有することもあるアミノスルホニルアルキル基とは、上述の置換基を有することもあるアミノスルホニル基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、アミノスルホニル

アルキル基としては、例えば、アミノスルホニルメチル基、アミノスルホニルエチル基等を挙げることができる。

アミノ基部分に置換基を有することもあるアミノアルキルスルホニル基とは、先に説明した置換基を有することもあるアミノアルキル基とスルホニル基とで構成する基を意味し、アミノアルキルスルホニル基としては、例えば、アミノメチルスルホニル基、アミノエチルスルホニル基等を挙げることができる。

アミノ基部分に置換基を有することもあるアミノスルホニルアルキルカルボニル基とは、上述の置換基を有することもあるアミノスルホニルアルキル基とカルボニル基とで構成する基を意味し、アミノスルホニルアルキルカルボニル基としては、例えば、アミノスルホニルメチルカルボニル基、アミノスルホニルエチルカルボニル基等を挙げることができる。

アミノ基部分に置換基を有することもあるアミノスルホニルアルキルスルホニル基とは、上述の置換基を有することもあるアミノスルホニルアルキル基とスルホニル基とで構成する基を意味し、アミノスルホニルアルキルスルホニル基としては、例えば、アミノスルホニルメチルスルホニル基、アミノスルホニルエチルスルホニル基等を挙げることができる。

また、A<sup>3</sup> は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または複素環式基をも意味するが、ここで、飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基としては、例えば、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基およびフェニル基等を挙げることができる。なお、シクロペンテニル基のように複数の構造異性がある場合は、それらはすべて含まれる。

飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基とは、少なくとも1個の異原子を含む環式基であり、異原子としては酸素原子、窒素原子および硫黄原子等を挙げることができる。飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基としては、例えば、フリル基、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリ

ニル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、オキサトリアゾリル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、チオモルホリニル基、テトラゾリル基、トリアゾリル基およびトリアジニル基等を挙げることができる。なお、ピラニル基のように複数の構造異性がある場合は、それらはすべて含まれる。

A<sup>3</sup> が置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または複素環式基を意味する場合、B<sup>3</sup> が単結合、カルボニル基、アルキレン基、カルボニルアルキル基、カルボニルアルキルオキシ基またはアルキレンカルボニルオキシ基を意味することから、基A<sup>3</sup> - B<sup>3</sup> - は、例えば、以下の群(B)に示すような基等を意味するものである。

群(B) :

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または複素環式基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または複素環式基とカルボニル基とで構成する基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または複素環式基とアルキレン基とで構成する基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または複素環式基とカルボニルとアルキレン基とで構成する基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または複素環式基とカルボニル基とアルキレン基と酸素原子とで構成する基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または複素環式基とアルキレン基とカルボニル基とで構成する基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基ま

たは複素環式基とアルキレン基とカルボニル基と酸素原子とで構成する基等。

以下に、群(B)で示した基について説明する。

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または複素環式基とカルボニル基とで構成する基における、環状炭化水素基とカルボニル基とで構成する基としては、例えば、シクロペンチルカルボニル基、フェニルカルボニル基等を挙げることができる。また、複素環式基とカルボニル基とで構成する基としては、例えば、フリルカルボニル基、チエニルカルボニル基、ピリジルカルボニル基等を挙げることができる。

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または複素環式基とアルキレン基とで構成する基における、環状炭化水素基とアルキレン基とで構成する基とは、上述の環状炭化水素基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、シクロヘキシルメチル基、ベンジル基等を挙げることができる。また、複素環式基とアルキレン基とで構成する基とは、上述の複素環式基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、フリルメチル基、チエニルエチル基、ピリジルプロピル基等を挙げることができる。

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または複素環式基とカルボニル基とアルキレン基とで構成する基における、環状炭化水素基とカルボニル基とアルキレン基とで構成する基とは、上述の環状炭化水素基とカルボニル基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、シクロペンタジエニルカルボニルメチル基、フェニルカルボニルエチル基等を挙げることができる。また、複素環式基とカルボニル基とアルキレン基とで構成する基とは、上述の複素環式基とカルボニル基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、フリルカルボニルメチル基、チエニルカルボニルエチル基、ピリジルカルボニルプロピル基等を挙げることができる。

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または複素環式基とカルボニル基とアルキレン基と酸素原子とで構成する基における、環状炭化水素基とカルボニル基とアルキレン基と酸素原子とで構成する基とは、上述の環状炭化水素基とカルボニル基とアルキレン基とで構成する基と酸素原子とで構成する基を意味し、例えば、シクロペンチルカルボニルメトキシ基、フェニルカルボニルエトキシ基等を挙げることができる。また、複素環式基とカルボニル基とアルキレン基と酸素原子とで構成する基とは、上述の複素環式基とカルボニル基とアルキレン基とで構成する基と酸素原子とで構成する基を意味し、例えば、フリルカルボニルメトキシ基、チエニルカルボニルエトキシ基、ピリジルカルボニルプロポキシ基等を挙げることができる。

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または複素環式基とアルキレン基とカルボニル基とで構成する基における、環状炭化水素基とアルキレン基とカルボニル基とで構成する基とは、上述の環状炭化水素基とアルキレン基とで構成する基とカルボニル基とで構成する基を意味し、例えば、シクロヘキシルメチルカルボニル基、フェニルエチルカルボニル基等を挙げることができる。また、複素環式基とアルキレン基とカルボニル基とで構成する基とは、上述の複素環式基とアルキレン基とで構成する基とカルボニル基とで構成する基を意味し、例えば、フリルメチルカルボニル基、チエニルエチルカルボニル基、ピリジルプロピルカルボニル基等を挙げることができる。

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または複素環式基とアルキレン基とカルボニル基と酸素原子とで構成する基における、環状炭化水素基とアルキレン基とカルボニル基と酸素原子とで構成する基とは、上述の環状炭化水素基とアルキレン基とカルボニル基とで構成する基と酸素原子とで構成する基を意味し、例えば、シクロヘキサジエニルメチルカルボニルオキシ基、フェニルエチルカルボニルオキシ基等を挙げることができる。また、複素環式基とアルキレン基とカルボニル基と酸素原子とで構成する基とは、上述



の複素環式基とアルキレン基とカルボニル基とで構成する基と酸素原子とで構成する基を意味し、例えば、フリルメチルカルボニルオキシ基、チエニルエチルカルボニルオキシ基、ピリジルプロピルカルボニルオキシ基等を挙げることができる。

なお、飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または複素環式基に、置換し得る置換基としては、以下の群(3)のものを挙げることができる。なお、置換し得る置換基の数は1～3個である。

群(3)：

水酸基、

アルキル基、

アルコキシル基、

ヒドロキシアルキル基、

アルコキシアルキル基、

ハロゲン原子、

シアノ基、

ニトロ基、

カルボキシル基、

アルコキシカルボニル基、

ホルミル基、

ヘテロアリール基、

ヘテロアリールアルキル基、

アルキルイミノ基、

アミジノ基、

グアニジノ基、

アミノ(ヒドロキシイミノ)アルキル基、

アミノ(アルコキシイミノ)アルキル基、

アミノ（アリールオキシイミノ）アルキル基、  
置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキルオキシ基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルオキシ基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニルオキシ基、および  
酸素原子。

以下に、群（3）における飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または複素環式基に、置換し得る置換基について説明を加える。

アルキル基、アルコキシル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ハロゲン原子、アルコキシカルボニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキルオキシ基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニルオキシ基については、先に説明したものと同様のものを意味する。

ヘテロアリール基は、少なくとも1個の異原子を含む芳香族性の1価の基を意味し、例えば、ピリジル基、フリル基、チエニル基等を挙げることができる。

ヘテロアリールアルキル基は、上述のヘテロアリール基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、ピリジルメチル基、フリルエチル基、チエニルメチル基等を挙げることができる。

アルキルイミノ基とは、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基と窒素原子とで構成する2価の基を意味し、例えば、メチルイミノ基、エチルイミノ基等を挙げることができる。

アミノ（ヒドロキシイミノ）アルキル基は、アミノ基とヒドロキシイミノ基が直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基の同一の炭素原子に結合した基を意味し、例えば、アミノ（ヒドロキシイミノ）メチル基、アミノ（ヒドロキシイミノ）エチル基等を挙げることができる。

アミノ（アルコキシイミノ）アルキル基は、アミノ基とアルコキシイミノ基が直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基の同一の炭素原子に結合した基を意味する。ここで、アルコキシイミノ基とは、先に説明したアルコシル基とイミノ基とで構成する2価の基を意味する。アミノ（アルコキシイミノ）アルキル基としては、例えば、アミノ（メトキシイミノ）メチル基、アミノ（エトキシイミノ）メチル基等を挙げることができる。

アミノ（アリールオキシイミノ）アルキル基は、アミノ基とアリールオキシイミノ基が直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基の同一の炭素原子に結合した基を意味する。ここで、アリールオキシイミノ基とは、アリール基とイミノ基とで構成する2価の基を意味する。ここで、アリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等を挙げることができる。アミノ（アリールオキシイミノ）アルキル基としては、例えば、アミノ（フェノキシイミノ）メチル基、アミノ（ナフチルオキシイミノ）メチル基等を挙げることができる。

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルオキシ基は、置換基を有するアミノ基と直鎖状、分枝状、環状の炭素数2～6のアルキレン基と酸素原子とで構成する基を意味し、例えば、アミノアルキルオキシ基としては、アミノエチルオキシ基、アミノプロピルオキシ基等を挙げることができる。なお、アミノ基部分に置換し得る基としては、先に説明したものと同様のものを挙げることができる。

なお、酸素原子が置換基となり得るのは、環状炭化水素基の場合は、ケト化合物となる場合である。また、複素環式基または2環性もしくは3環性の縮合環基の場合は、環を構成する窒素原子または硫黄原子に酸素原子が結合して、N-オキシドまたはS-オキシドとなる場合と、ケト化合物となる場合である。

本発明においては、 $R^{15}$ が、 $R^{16}$ または $R^{17}$ と一緒に、炭素数1～3のアルキレン基またはアルケニレン基を意味しない場合、 $R^{15}$ としては、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、基 $A^3-B^3$ が好ましい。

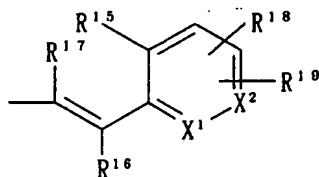
$R^{16}$ および $R^{17}$ において、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子等を挙げることができる。

アルキル基としては、直鎖状、分枝状あるいは環状の炭素数1～8のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ヘプチル基、オクチル基等を挙げることができる。

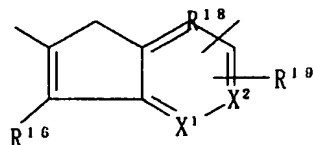
ヒドロキシアルキル基は、水酸基と直鎖状、分枝状あるいは環状の炭素数1～8のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基を挙げることができる。

アルコキシアルキル基とは、上述のアルキル基と酸素原子と直鎖状、分枝状あるいは環状の炭素数1～8のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシメチル基等を挙げることができる。

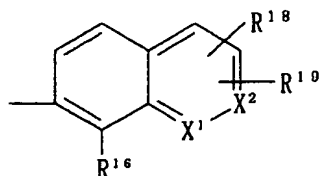
なお、 $R^{16}$ または $R^{17}$ は、 $R^{15}$ と一緒に、炭素数1～3のアルキレン基またはアルケニレン基を意味することがあるが、これは例えば、基



が、以下の基等を意味するものである。



または



本発明において、 $R^{16}$ または $R^{17}$ が、 $R^{15}$ と一緒に、炭素数1～3のアルキレン基またはアルケニレン基を意味しない場合、 $R^{16}$ および $R^{17}$ は水素原子またはアルキル基が好ましい。

本発明においては、 $R^{15}$ と $R^{16}$ または $R^{17}$ と一緒に、炭素数1～3のアルキレン基またはアルケニレン基を意味するものが好ましい。

$R^{18}$ および $R^{19}$ はそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、保護基としてアルキルシリル基が置換することもあるアルキニル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、アミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基またはアルコキシカルボニルアミジノ基を意味する（ただし、 $R^{18}$ および $R^{19}$ は同時に水素原子であることはない。）。

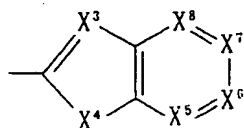
$R^{18}$ および $R^{19}$ において、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アミノアルキル基は説明したものと同様のものを意味する。

アルキルアミノアルキル基は、アミノアルキル基のアミノ基に直鎖状、分枝状または環状のアルキル基が1個もしくは2個置換したものを意味し、例えば、メチルアミノメチル基、エチルメチルアミノメチル基等を挙げることができる。

保護基としてアルキルシリル基が置換することもあるアルキニル基は、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、ジメチルフェニルシリル基等のアルキルシリル基が保護基として置換することもあるアルキニル基を意味する。

本発明においては、 $R^{18}$ および $R^{19}$ としては、ハロゲン原子、アルキニル基が好ましく、中でも塩素原子、臭素原子、エチニル基が好ましい。

基



における $X^3$ は、窒素原子または

基= $C(R^{100})-$

(基中、 $R^{100}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、ニトロ基、保護基を有することもあるアミノ基またはアミノ基部分に保護基を有することもあるアミノアルキル基を意味する。)を意味する。

$R^{100}$ における、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アリールオキシカルボニルアルキル基は、先に説明したものと同様のものを意味する。保護基を有することもあるアミノ基またはアミノ基部分に保護基を有することもあるアミノアルキル基は、通常知られた保護基を有することもあるアミノ基またはアミノアルキル基を意味する。

$X^4$ は酸素原子、硫黄原子または

基-N ( $R^{101}$ ) -

(基中、 $R^{101}$  は水素原子、アルキル基、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルキルスルホニル基またはアリールスルホニル基を意味する。)を意味する。

$R^{101}$  における、アルキル基、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルキルスルホニル基およびアリールスルホニル基は、先に説明したものと同様のものを意味する。

$X^5$  および  $X^8$  はそれぞれ独立して窒素原子または

基-C ( $R^{102}$ ) -

(基中、 $R^{102}$  は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。)を意味し、 $R^{102}$  における、ハロゲン原子は先に説明したものと同様のものを意味する。

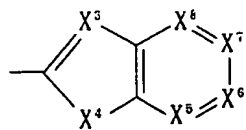
$X^6$  および  $X^7$  はそれぞれ独立して窒素原子または

基-C ( $R^{103}$ ) -

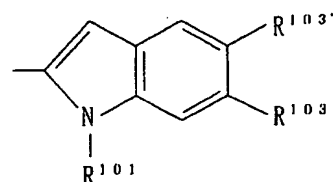
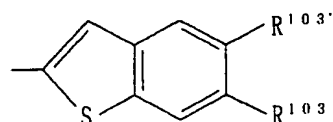
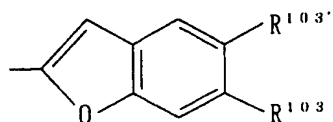
(基中、 $R^{103}$  は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アルキル基、アルコキシル基、アルケニル基、保護基としてアルキルシリル基が置換することもあるアルキニル基、シアノ基、アミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基またはアルコキシカルボニルアミジノ基を意味する。)を意味する。

$R^{103}$  における、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アルキル基、アルコキシル基、アルケニル基、保護基としてアルキルシリル基が置換することもあるアルキニル基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、アルコキシカルボニルアミジノ基は先に説明したものと同様のものを意味する。

基



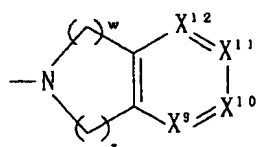
としては、



[上記基中、R<sup>101</sup> および R<sup>103</sup> は 前記に同じ。R<sup>103'</sup> は R<sup>103</sup> と同様のものを意味する。] のいずれかを意味する基が好ましい。

ここで、R<sup>101</sup>としては、水素原子が特に好ましい。また、R<sup>103</sup>およびR<sup>103'</sup>のどちらか一方が、ハロゲン原子、アルキニル基、アミノ基、ヒドロキシアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基であるものが好ましく、中でもハロゲン原子、エチニル基、アミノ基、ヒドロキシアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基が特に好ましい。

基





における、 $X^9$  および  $X^{12}$  はそれぞれ独立して窒素原子または  
基-C ( $R^{104}$ ) -

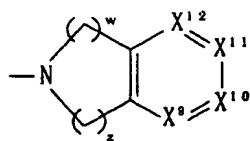
(基中、 $R^{104}$  は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。) を意味し、 $R^{104}$   
におけるハロゲン原子は先に説明したものと同様のものを意味する。

$X^{10}$  および  $X^{11}$  はそれぞれ独立して窒素原子または  
基-C ( $R^{105}$ ) -

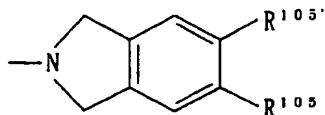
(基中、 $R^{105}$  は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、ア  
ルキル基、アルコキシル基、アルケニル基、保護基としてアルキルシリル基が置  
換することもあるアルキニル基、シアノ基、アミノ基、アミノアルキル基、アル  
キルアミノアルキル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基またはアルコキシカル  
ボニルアミジノ基を意味する。) を意味する。

$R^{105}$  における、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アルキル基、アルコキ  
シル基、アルケニル基、保護基としてアルキルシリル基が置換することもあるア  
ルキニル基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、アルコキシカルボ  
ニルアミジノ基は先に説明したものと同様のものを意味する。

基



としては、



[基中、 $R^{105}$  は前記に同じ。 $R^{105'}$  は  $R^{105}$  と同様のものを意味する。] を意  
味する基が好ましい。

ここで、 $R^{105}$  および  $R^{105'}$  のどちらか一方が、ハロゲン原子、アルキニル基、アミノ基、ヒドロキシアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基であるものが好ましく、中でもハロゲン原子、エチニル基、アミノ基、ヒドロキシアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基が特に好ましい。

<基 $Q^1$  について>

$Q^1$  は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性の縮合環基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の3環性の縮合環基を意味する。

飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基としては、例えば、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基およびフェニル基等を挙げることができる。なお、シクロペンテニル基のように複数の構造異性がある場合は、それらはすべて含まれる。

飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基は、少なくとも1個の異原子を含む環式基であり、異原子としては酸素原子、窒素原子および硫黄原子等を挙げることができる。飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基としては、例えば、フリル基、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、テトラヒドロピラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリニル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、チアゾリジニル基、オキサトリアゾリル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、テトラヒドロピリミジニル基、ピリダジニル基、テトラヒドロピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、チオモルホリニル基、テトラゾリル基、テトラジニル基、トリアゾリル基およびトリアジニル基等を挙げることができる。なお、ピラニル基のように複数の構造異性

がある場合は、それらはすべて含まれる。

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性の縮合環基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の3環性の縮合環基は、基Q<sup>A</sup>の項で説明したものと同一ものを意味し、より具体的には、①置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基が縮合したもの、②置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基と置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基とが縮合したもの、③置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基が縮合したものを意味する。例えば、①のものとしては、インデニル基、インダニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等を挙げることができる。②のものとしては、ベンゾフラニル基、インドリル基、インドリニル基、キノリル基、ベンゾジアジニル基、テトラヒドロイソキノリル基、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロチアゾリル基、イソインドリル基等を挙げることができる。③のものとしては、ナフチリジニル基、フラノピリジニル基、チエノピリジニル基、テトラヒドロチエノピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、チアゾロピリジニル基、テトラヒドロチアゾロピリジニル基、チアゾロピラジニル基、テトラヒドロチアゾロピラジニル基、チアゾロピリダジニル基、テトラヒドロピリドピリジニル基、チアゾロピリダジニル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ピロロピリジニル基、テトラヒドロピロロピリジニル基、ジヒドロピリドキナゾリニル基、ピリドピリミジニル基、テトラヒドロピリドピリミジニル基、ピラノチアゾリル基、ジヒドロピラノチアゾリル基、フロピリジニル基、テトラヒドロフロピリジニル基、オキサゾロピリジニル基、テトラヒドロオキサゾロピリジニル基等を挙げることができる。

飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基に置換し得る置換基、飽和もしくは不飽和の2環性の縮合環基及び飽和もしくは不飽和の3環性の縮合環基に置換し得る置換基としては、以下

の群(4)のものを挙げることができる。なお、置換し得る置換基の数は1～7個である。

群(4)：

水酸基、

アルキル基、

アルケニル基、

ハロゲノアルキル基、

ハロゲノアルケニル基、

アルコキシル基、

ヒドロキシアルキル基、

アルコキシアルキル基、

ハロゲン原子、

シアノ基、

ニトロ基、

カルボキシル基、

アルコキシカルボニル基、

ホルミル基、

ヘテロアリール基、

ヘテロアリールアルキル基、

アルキルイミノ基、

アルキルスルホニル基、

アミジノ基、

ゲアニジノ基、

アミノ(ヒドロキシイミノ)アルキル基、

アミノ(アルコキシイミノ)アルキル基、

アミノ(アリールオキシイミノ)アルキル基、

ヒドロキシイミノ基、

アルコキシイミノ基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノイミノ基、

置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキルオキシ基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノスルホニル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルオキシ基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニルオキシ基、

酸素原子、

トリフルオロメチル基、

トリフルオロメチルスルフォニルオキシ基、

トリフルオロメチルスルフォニルオキシアルケニル基、

ホウ酸基 ( $-B(OH_2)$ )、

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、アルコキシル基、アルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノスルホニル基、アミノ基部分に置換基

を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基およびトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる置換基を1個～3個有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、および

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、アルコキシル基、アルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノスルホニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基およびトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる置換基を1個～3個有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基。

この群(4)の置換基については、基 $Q^A$ の項の群(1)～群(3)で説明したのものと同様のものを意味する。

本発明においては、 $Q^1$ としては、置換基を有することもあるシクロペンチル基、置換基を有することもあるシクロヘキシル基、置換基を有することもあるシクロペンテニル基、置換基を有することもあるシクロヘキセニル基、置換基を有することもあるフェニル基、置換基を有することもあるピロリジニル基、置換基を有することもあるピペリジニル基、置換基を有することもあるイミダゾリル基、置換基を有することもあるチアゾリル基、置換基を有することもあるチアジアゾリル基、置換基を有することもあるピリジル基、置換基を有することもあるピリミジニル基、置換基を有することもあるピリダジニル基、置換基を有することもあるチアゾリジニル基、置換基を有することもあるモルホリニル基、置換基を有することあるピペラジニル基、置換基を有することあるチオモルホリニル基、置換基を有することあるピロリル基、置換基を有することあるチエニル基、置換基を有することあるフラニル基、置換基を有することあるテトラヒドロピリミジニル基、置換基を有することあるテトラヒドロフラニル基、置換基を有することあるテトラヒドロチエニル基、置換基を有することあるスルホラ

ニル基、置換基を有することもあるイミダゾリニル基、置換基を有することもあるチアゾリニル基、置換基を有することもあるオキサゾリル基、置換基を有することもあるオキサジアジニル基、置換基を有することもあるトリアジニル基、置換基を有することもあるテトラジニル基、置換基を有することもあるピラジニル基、置換基を有することもあるピラゾリル基、置換基を有することもあるピラゾリジニル基、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基が好ましい。

置換基としては、水酸基、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、ホルミル基、アルキルスルホニル基、置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノスルホニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、酸素原子、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、アルコキシル基、アルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノスルホニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基およびトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる置換基を1個～

3個有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、およびハロゲン原子、水酸基、アミノ基、アルコキシ基、アルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノスルホニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基およびトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる置換基を1個～3個有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基が好ましい。

<基 $Q^2$ について>

基 $Q^2$ は単結合、酸素原子、硫黄原子、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルケニレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニレン基、

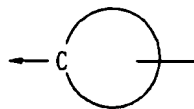
基- $N(R^1)-CO-$

(基中、 $R^1$ は水素原子またはアルキル基を意味する。)、

基- $N(R^2)-(CH_2)_m-$

(基中、 $R^2$ は水素原子またはアルキル基を意味し、 $m$ は0～6の整数を意味する。)、または

基



(この基は、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性の縮合環基を意味する。←Cはこの基の炭素原子が $Q^1$ と結合することを

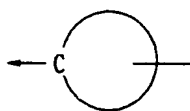


示す。)を意味する。

基 $Q^2$ において、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキレン基としては、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ブチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等を挙げることができる。

直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルケニレン基としては、例えば、ビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基およびペンテニレン基等を挙げることができる。なお、二重結合の位置は特に限定されるものではない。

直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニレン基としては、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基、ヘキシニレン基等を挙げることができる。

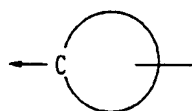


は、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性の縮合環基を意味し、 $\leftarrow C$ はこの基の炭素原子と $Q'$ との結合を示すものであり、例えば、チオフエン、フラン、ピラン、ピロール、ピロリジン、ピロリン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾール、ピラゾリジン、チアゾール、オキサゾール、オキサチオラン、ベンゼン、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、テトラジン、チアジアジン、ジチアジン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン等から誘導される2価の基等を挙げることができ、これらは置換基を有す

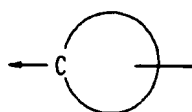
ることもある。置換基としては、先の群(4)で挙げたものと同様のものを挙げることができる。

基- $N(R^1)-CO-$ および基- $N(R^2)-(CH_2)_m-$ における $R^1$ および $R^2$ のアルキル基としては、直鎖状、分枝状、もしくは環状の炭素数1~6のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基等を挙げることができる。基- $N(R^1)-CO-$ としては、基 $\leftarrow N(R^1)-CO-$ ( $\leftarrow$ はこの基の窒素原子と $Q^1$ との結合を示す。)が好ましく、また基- $N(R^2)-(CH_2)_m-$ としては、基 $\leftarrow N(R^2)-(CH_2)_m-$ ( $\leftarrow$ はこの基の窒素原子と $Q^1$ との結合を示す。)が好ましい。

本発明においては、 $Q^2$ としては、単結合、カルボニル基、基



で示されるものが好ましく、  
基



で示される基の中でも、ベンゼン、ピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ピラジン、ピリダジン、トリアジン、テトラジン、イミダゾール、イミダゾリン、チアゾール、チアゾリン、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、オキサゾリン、チアジアゾール、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセンから誘導される2価の基が好ましい。

<基 $Q^3$  について>

$Q^3$  における置換基としての $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 、および $R^{11}$ における

アルキル基、アルコキシル基、アルコシアルキル基、ヒドロシアルキル基、ヒドロシアルキルオキシ基、ヒドロシアルキルカルボニル基、ヒドロシアルキルスルホニル基、ホルミルアルキル基、ホルミルアルキルカルボニル基、ホルミルアルキルスルホニル基、アルキルカルボニル基、アルキルスルホニル基、アルキルカルボニルアルキル基、アルキルスルホニルアルキル基、カルボキシアルキル基、カルボキシアルキルカルボニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルカルボニルアルキル基、カルボキシアルキルスルホニルアルキル基、アルコシカルボニル基、アルコシカルボニルアルキル基、アルコシカルボニルアルキルカルボニル基、アルコシカルボニルアルキルスルホニル基、置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルオキシ基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニルオキシ基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基およびアミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキルオキシ基は、先に基 $Q^4$  の項の $R^{15}$ において説明したものと同様のものを意味する。

アルコシアルキルオキシ基は、先に説明したアルコシアルキル基と酸素原子とで構成する基を意味し、例えば、メトキシメチルオキシ基、メトキシエチルオキシ基、エトキシメチルオキシ基等を挙げることができる。

カルボキシアルキルオキシ基とは、上述のカルボキシアルキル基と酸素原子と

で構成する基を意味し、例えば、カルボキシメトキシ基、カルボキシエトキシ基等を挙げることができる。

アルコキシカルボニルアルキルオキシ基とは、先に説明したアルコキシカルボニルアルキル基と酸素原子とで構成する基を意味し、例えば、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基等を挙げることができる。

アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基とは、上述のアルキルスルホニル基と置換基を1個有することもあるイミノ基とカルボニル基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とで構成される基を意味し、例えば、メチルスルホニルアミノカルボニルメチル基等を挙げることができる。

アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基とは、アリール基とスルホニル基と置換基を1個有することもあるイミノ基とカルボニル基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とで構成される基を意味し、例えば、フェニルスルホニルアミノカルボニルメチル基等を挙げることができる。

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノスルホニルアルキル基とは、置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基とスルホニル基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とで構成される基を意味する。例えば、アミノスルホニルメチル基等を挙げることができる。

シアノアルキル基とは、シアノ基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とで構成される基を意味する。

アルキルカルボニルオキシアルキル基とは、上述のアルキルカルボニル基と酸素原子と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキレン基とで構成される基を意味する。例えば、メチルカルボニルオキシエチル基等を挙げることができる。

アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアルコキシアルキルアミノカル

ボニルアルキル基とは、上述のアルコキシアルキル基と置換基を1個有することもあるイミノ基とカルボニル基とで構成される基を意味し、例えば、エトキシメチルアミノカルボニルメチル基等を挙げることができる。

基A<sup>1</sup>-B<sup>1</sup>-において、A<sup>1</sup>は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基を意味するが、ここで、飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基としては、例えば、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基およびフェニル基等を挙げることができる。なお、シクロペンテニル基のように複数の構造異性がある場合は、それらはすべて含まれる。

飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基は、少なくとも1個の異原子を含む環式基であり、異原子としては酸素原子、窒素原子および硫黄原子等を挙げることができる。飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基としては、例えば、フリル基、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾニル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、オキサトリアゾリル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、チオモルホリニル基、テトラゾリル基、トリアゾリル基およびトリアジニル基等を挙げることができる。なお、ピラニル基のように複数の構造異性がある場合は、それらはすべて含まれる。

B<sup>1</sup>は単結合、カルボニル基、アルキレン基、カルボニルアルキル基、-O-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン基、-COO-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン基、基-NHCO-または基-NHCO-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン基を意味する。

基A<sup>1</sup>-B<sup>1</sup>-としては、例えば、以下のような基等を挙げることができる。置換基を有することもある飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素基、

置換基を有することもある飽和または不飽和の5～6員の複素環式基とカルボニル基とで構成する基、および

置換基を有することもある飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素基とアルキレン基とで構成する基。

また、 $R^3$  および  $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は環を構成する炭素原子とともに一緒になって置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基を意味するが、ここで、飽和もしくは不飽和の5～7員の環状炭化水素基としては、例えば、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基およびフェニル基等を挙げることができる。なお、シクロペンテニル基のように複数の構造異性がある場合は、それらはすべて含まれる。

飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基は、少なくとも1個の異原子を含む環式基であり、異原子としては酸素原子、窒素原子および硫黄原子等を挙げることができる。飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基としては、例えば、フリル基、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリニル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、オキサトリアゾリル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、チオモルホリニル基、テトラゾリル基、トリアゾリル基およびトリアジニル基等を挙げることができる。なお、ピラニル基のように複数の構造異性がある場合は、それらはすべて含まれる。

$Q^3$  における置換基としての  $R^9$  および  $R^{12}$  におけるアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシル基、ヒドロキシアルキルカルボニル基、ヒドロキシアルキルスルホニル基、アルコキシアルキル基、アルコキ

シアルキルカルボニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、ホルミルアルキル基、ホルミルアルキルカルボニル基、ホルミルアルキルスルホニル基、アルキルカルボニル基、アルキルスルホニル基、アルキルカルボニルアルキル基、アルキルスルホニルアルキル基、カルボキシアルキルカルボニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルカルボニルアルキル基、カルボキシアルキルスルホニルアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルオキシ基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルオキシカルボニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基およびアミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルオキシアルキル基は、先に基 $Q^A$ の項において説明したものと同様のものを意味する。

基 $A^2-B^2$ において、 $A^2$ は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基を意味するが、ここで、飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基としては、例えば、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基およびフェニル基等を挙げることができる。なお、シクロペンテニル基のように複数の構造異性がある場合は、それらはすべて含まれる。

飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基は、少なくとも1個の異原子を含む環式基であり、異原子としては酸素原子、窒素原子および硫黄原子等を挙げる

ことができる。飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基としては、例えば、フリル基、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリニル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、オキサトリアゾリル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、チオモルホリニル基、テトラゾリル基、トリアゾリル基およびトリアジニル基等を挙げることができる。なお、ピラニル基のように複数の構造異性がある場合は、それらはすべて含まれる。

$B^2$  は単結合、カルボニル基、アルキレン基、カルボニルアルキル基、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキレン基、 $-COO-C_1 \sim C_6$ アルキレン基、基 $-NHCO-$ または基 $-NHCO-C_1 \sim C_6$ アルキレン基を意味する。

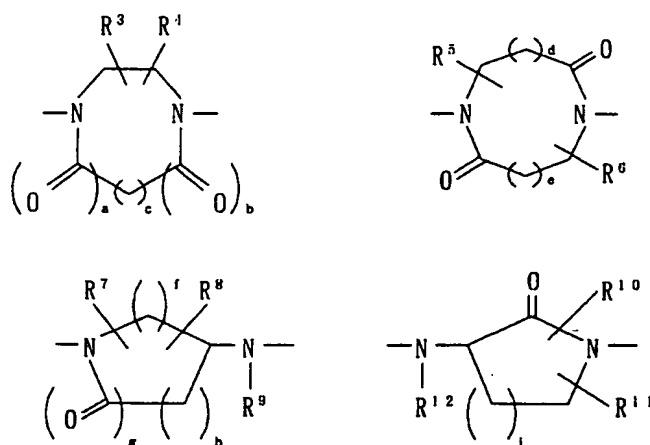
基 $A^2-B^2-$ としては、例えば、以下のような基等を挙げることができる。  
置換基を有することもある飽和または不飽和の5～6員の複素環式基、  
置換基を有することもある飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素基とカルボニル基とで構成する基、および  
置換基を有することもある飽和または不飽和の5～6員の複素環式基とアルキレン基とで構成する基等。

また、 $R^9$  および  $R^7$ 、 $R^9$  および  $R^8$ 、 $R^{12}$  および  $R^{10}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{11}$  は、環を構成する炭素原子と  $R^9$  または  $R^{12}$  が結合する窒素原子とともに、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基を意味するが、ここで、飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基は、少なくとも1個の窒素原子を含む環式基であり、さらに異原子を含んでもよい。異原子としては酸素原子、窒素原子および硫黄原子等を挙げることができる。飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基としては、例えば、フリル基、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリニル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、

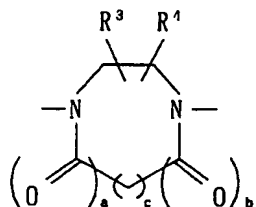


チアゾリル基、チアゾリニル基、オキサトリアゾリル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、チオモルホリニル基、トリアゾリル基およびトリアジニル基等を挙げることができる。なお、ピラニル基のように複数の構造異性がある場合は、それらはすべて含まれる。

本発明において、 $Q^3$  は以下の基



(これらの基中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $d$ 、 $e$ 、 $f$ 、 $g$ 、 $h$ および $i$ は前記に同じ。)を意味するが、中でも、 $Q^3$  としては、基



[基中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $a$ 、 $b$ および $c$ は前記に同じ。]が好ましく、 $R^3$  および $R^4$  はそれぞれ独立して、水素原子、

ヒドロキシアルキル基、  
シアノアルキル基、  
カルボキシル基  
カルボキシアルキル基、  
アルコキシカルボニル基、  
アルコキシカルボニルアルキル基、  
カルボキシアルキルアミノカルボニル基、  
カルボキシアルキルアミノカルボニルアルキル基、  
アルコキシカルボニルアルキルアミノカルボニル基、  
アルコキシカルボニルアルキルアミノカルボニルアミノ基、  
カルバモイル基、  
モノアルキルカルバモイル基、  
ジアルキルカルバモイル基、  
カルバモイルアルキル基、  
モノアルキルカルバモイルアルキル基、  
ジアルキルカルバモイルアルキル基、  
モルホリニルカルボニル基、  
モルホリニルカルボニルアルキル基、  
テトラゾリルアミノカルボニル基、  
テトラゾリルアミノカルボニルアルキル基、  
テトラゾリルアルキル基、  
テトラゾリルアルキルアミノカルボニル基、  
テトラゾリルアルキルアミノカルボニルアルキル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、  
アルキルアミノスルホニルアルキル基、  
オキソピロリジニルアルキル基、

オキソピペリジニルアルキル基、または

オキソオキサゾリジニルアルキル基を意味し、

aが0を意味し、bが0を意味し、cが2を意味するものがさらに好ましい。

<基 $T^1$  について>

$T^1$  はカルボニル基、

基-CH( $R^{13}$ )-

( $R^{13}$ は水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基またはアミノ基部分に置換基を有することもあるアミノアルキル基を意味する。) または

基-C(=NOR $^{14}$ )-または基-C(=N-NHR $^{14'}$ )-

( $R^{14}$ および $R^{14'}$ はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基またはアミノ基部分に置換基を有することもあるアミノアルキル基を意味する。) を意味する。

ここで、 $R^{13}$ および $R^{14}$ におけるアルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アミノ基部分に置換基を有することもあるアミノアルキル基は、基 $Q^A$  において説明したものと同様のものを意味する。本発明においては、 $T^1$  として、カルボニル基が好ましい。

本発明のスルホニル誘導体には、不斉炭素原子に由来する光学異性体あるいは立体異性体が存在することもあるが、これらの光学異性体、立体異性体及びこれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

本発明のスルホニル誘導体の塩としては、医薬的に許容し得る塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、燐酸塩、硝酸塩および硫酸塩等の鉱酸塩類、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ヒド

ロキシエタンスルホン酸塩およびp-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩類、並びに酢酸塩、プロパン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩およびマンデル酸塩等の有機カルボン酸塩類等を挙げることができる。また、溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物等を挙げることができる。

以下に、本発明のスルホニル誘導体における好ましい化合物の例を挙げる。

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[5-[2-[(N,N-ジメチル)アミノ]エチル]-4-メチルチアゾール-2-イル]カルボニル]ピペラジン

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[5-[2-[(N,N-ジメチル)アミノ]エチル]チアゾール-2-イル]カルボニル]ピペラジン

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[5-[3-[(N,N-ジメチル)アミノ]プロピル]-4-メチルチアゾール-2-イル]カルボニル]ピペラジン

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[5-[3-[(N,N-ジメチル)アミノ]プロピル]チアゾール-2-イル]カルボニル]ピペラジン

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-[2-[(N,N-ジメチル)アミノ]エチル]-4-メチルチアゾール-2-イル]カルボニル]ピペラジン

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-[2-[(N,N-ジメチル)アミノ]エチル]チアゾール-2-イル]カルボニル]ピペラジン

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-[3-

[(N, N-ジメチル) アミノ] プロピル] - 4 - メチルチアゾール - 2 - イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(5 - クロロインドール - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [[5 - [3 - [(N, N-ジメチル) アミノ] プロピル] チアゾール - 2 - イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(6 - クロロベンゾ [b] チエン - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [[5 - [2 - [(N, N-ジメチル) アミノ] エチル] - 4 - メチルチアゾール - 2 - イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(6 - クロロベンゾ [b] チエン - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [[5 - [2 - [(N, N-ジメチル) アミノ] エチル] チアゾール - 2 - イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(6 - クロロベンゾ [b] チエン - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [[5 - [3 - [(N, N-ジメチル) アミノ] プロピル] - 4 - メチルチアゾール - 2 - イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(6 - クロロベンゾ [b] チエン - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [[5 - [3 - [(N, N-ジメチル) アミノ] プロピル] チアゾール - 2 - イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [[5 - [(1 - メチルピペリジン) - 4 - イル] チアゾール - 2 - イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [[5 - [(1 - メチルピペリジン) - 3 - イル] チアゾール - 2 - イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [[5 - [(1 - メチルピペリジン) - 2 - イル] チアゾール - 2 - イル] カルボニル] ピペラジン

4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 2 - [(N-メチル) カルバモイル] - 1 - [[5 - [(1-メチルピペリジン) - 4-イル] チアゾール-2-イル] カルボニル] ピペラジン

4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 2 - [(N-メチル) カルバモイル] - 1 - [[5 - [(1-メチルピペリジン) - 3-イル] チアゾール-2-イル] カルボニル] ピペラジン

4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 2 - [(N-メチル) カルバモイル] - 1 - [[5 - [(1-メチルピペリジン) - 2-イル] チアゾール-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5 - (ピロリジン-3-イル) チアゾール-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5 - (1-メチルピロリジン-3-イル) チアゾール-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [[5 - (1-カルバモイルピロリジン-3-イル) チアゾール-2-イル] カルボニル] - 4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

1 - [[5 - (1-アセトイミドイルピロリジン-3-イル) チアゾール-2-イル] カルボニル] - 4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 2 - [(N-メチル) カルバモイル] - 1 - [[5 - (ピロリジン-3-イル) チアゾール-2-イル] カルボニル] ピペラジン

4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 2 - [(N-メチル) カルバモイル] - 1 - [[5 - (1-メチルピロリジン-3-イル) チアゾール-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [[5 - (1-カルバモイルピロリジン-3-イル) チアゾール-2-イ

ル] カルボニル] - 4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -  
2 - [(N-メチル) カルバモイル] ピペラジン  
1 - [[5 - (1-アセトイミドイルピロリジン-3-イル) チアゾール-2-  
イル] カルボニル] - 4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]  
- 2 - [(N-メチル) カルバモイル] ピペラジン  
1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5 - [(1,  
2, 5, 6-テトラヒドロピリジン) - 4-イル] チアゾール-2-イル] カル  
ボニル] ピペラジン  
1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5 - [(1  
-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン) - 4-イル] チアゾール-  
2-イル] カルボニル] ピペラジン  
1 - [[5 - [(1-カルバモイル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン)  
- 4-イル] チアゾール-2-イル] カルボニル] - 4 - [(6-クロロナフタ  
レン-2-イル) スルホニル] ピペラジン  
1 - [[5 - [(1-アセトイミドイル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジ  
ン) - 4-イル] チアゾール-2-イル] カルボニル] - 4 - [(6-クロロナ  
フタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン  
4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 2 - [(N-メチ  
ル) カルバモイル] - 1 - [[5 - [(1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジ  
ン) - 4-イル] チアゾール-2-イル] カルボニル] ピペラジン  
4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 2 - [(N-メチ  
ル) カルバモイル] - 1 - [[5 - [(1-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒ  
ドロピリジン) - 4-イル] チアゾール-2-イル] カルボニル] ピペラジン  
1 - [[5 - [(1-カルバモイル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン)  
- 4-イル] チアゾール-2-イル] カルボニル] - 4 - [(6-クロロナフタ  
レン-2-イル) スルホニル] - 2 - [(N-メチル) カルバモイル] ピペラジ

ン

1 - [ [5 - [ (1 - アセトイミドイル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン) - 4 - イル] チアゾール - 2 - イル] カルボニル] - 4 - [ (6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 2 - [ (N - メチル) カルバモイル] ピペラジン

1 - [ (6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [ [5 - (ピリジン - 4 - イル) チアゾール - 2 - イル] カルボニル] ピペラジン

4 - [ 2 - [ [4 - [ (6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニル] チアゾール - 5 - イル] ピリジン N - オキシド  
1 - [ (6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [ [5 - (ピリジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - イル] カルボニル] ピペラジン

3 - [ 2 - [ [4 - [ (6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニル] チアゾール - 5 - イル] ピリジン N - オキシド  
1 - [ (6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [ [5 - (ピリジン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル] カルボニル] ピペラジン

2 - [ 2 - [ [4 - [ (6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニル] チアゾール - 5 - イル] ピリジン N - オキシド  
1 - [ (5 - ククロインドール - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [ [5 - [ (1 - メチルピペリジン) - 4 - イル] チアゾール - 2 - イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [ (5 - ククロインドール - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [ [5 - [ (1 - メチルピペリジン) - 3 - イル] チアゾール - 2 - イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [ (5 - ククロインドール - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [ [5 - [ (1 - メチルピペリジン) - 2 - イル] チアゾール - 2 - イル] カルボニル] ピペラジン



4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - [(N-メチル) カルバモイル] - 1 - [[5 - [(1-メチルピペリジン) - 4-イル] チアゾール-2-イル] カルボニル] ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - [(N-メチル) カルバモイル] - 1 - [[5 - [(1-メチルピペリジン) - 3-イル] チアゾール-2-イル] カルボニル] ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - [(N-メチル) カルバモイル] - 1 - [[5 - [(1-メチルピペリジン) - 2-イル] チアゾール-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5 - (ピロリジン-3-イル) チアゾール-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5 - (1-メチルピロリジン-3-イル) チアゾール-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [[5 - (1-カルバモイルピロリジン-3-イル) チアゾール-2-イル] カルボニル] - 4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

1 - [[5 - (1-アセトイミドイルピロリジン-3-イル) チアゾール-2-イル] カルボニル] - 4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - [(N-メチル) カルバモイル] - 1 - [[5 - (ピロリジン-3-イル) チアゾール-2-イル] カルボニル] ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - [(N-メチル) カルバモイル] - 1 - [[5 - (1-メチルピロリジン-3-イル) チアゾール-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [[5 - (1-カルバモイルピロリジン-3-イル) チアゾール-2-イ

ル] カルボニル] - 4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -  
2 - [(N-メチル) カルバモイル] ピペラジン

1 - [[5 - (1-アセトイミドイルピロリジン-3-イル) チアゾール-2-  
イル] カルボニル] - 4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]  
- 2 - [(N-メチル) カルバモイル] ピペラジン

1 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5 - [(1,  
2, 5, 6-テトラヒドロピリジン) - 4-イル] チアゾール-2-イル] カル  
ボニル] ピペラジン

1 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5 - [(1  
-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン) - 4-イル] チアゾール-  
2-イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [[5 - [(1-カルバモイル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン)  
- 4-イル] チアゾール-2-イル] カルボニル] - 4 - [(5-クロロインド  
ール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

1 - [[5 - [(1-アセトイミドイル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジ  
ン) - 4-イル] チアゾール-2-イル] カルボニル] - 4 - [(5-クロロイ  
ンドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - [(N-メ  
チル) カルバモイル] - 1 - [[5 - [(1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジ  
ン) - 4-イル] チアゾール-2-イル] カルボニル] ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - [(N-メチ  
ル) カルバモイル] - 1 - [[5 - [(1-メチル-1, 2, 5, 6-テトラヒ  
ドロピリジン) - 4-イル] チアゾール-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [[5 - [(1-カルバモイル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン)  
- 4-イル] チアゾール-2-イル] カルボニル] - 4 - [(5-クロロインド  
ール-2-イル) スルホニル] - 2 - [(N-メチル) カルバモイル] ピペラジ

ン

1 - [ [5 - [ (1 - アセトイミドイル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン) - 4 - イル] チアゾール - 2 - イル] カルボニル] - 4 - [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) スルホニル] - 2 - [ (N - メチル) カルバモイル] ピペラジン

1 - [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [ [5 - (ピリジン - 4 - イル) チアゾール - 2 - イル] カルボニル] ピペラジン

4 - [ 2 - [ [4 - [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニル] チアゾール - 5 - イル] ピリジン N - オキシド  
1 - [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [ [5 - (ピリジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - イル] カルボニル] ピペラジン

3 - [ 2 - [ [4 - [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニル] チアゾール - 5 - イル] ピリジン N - オキシド  
1 - [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [ [5 - (ピリジン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル] カルボニル] ピペラジン

2 - [ 2 - [ [4 - [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニル] チアゾール - 5 - イル] ピリジン N - オキシド  
1 - [ (6 - クロロベンゾ [b] チェン - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [ [5 - [ (1 - メチルピペリジン) - 4 - イル] チアゾール - 2 - イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [ (6 - クロロベンゾ [b] チェン - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [ [5 - [ (1 - メチルピペリジン) - 3 - イル] チアゾール - 2 - イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [ (6 - クロロベンゾ [b] チェン - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [ [5 - [ (1 - メチルピペリジン) - 2 - イル] チアゾール - 2 - イル] カルボニル] ピペラジン

4 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 2 - [(N-メチル) カルバモイル] - 1 - [[5 - [(1-メチルピペリジン) - 4-イル] チアゾール-2-イル] カルボニル] ピペラジン

4 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 2 - [(N-メチル) カルバモイル] - 1 - [[5 - [(1-メチルピペリジン) - 3-イル] チアゾール-2-イル] カルボニル] ピペラジン

4 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 2 - [(N-メチル) カルバモイル] - 1 - [[5 - [(1-メチルピペリジン) - 2-イル] チアゾール-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5 - (ピロリジン-3-イル) チアゾール-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5 - (1-メチルピロリジン-3-イル) チアゾール-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [[5 - (1-カルバモイルピロリジン-3-イル) チアゾール-2-イル] カルボニル] - 4 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

1 - [[5 - (1-アセトイミドイルピロリジン-3-イル) チアゾール-2-イル] カルボニル] - 4 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

4 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 2 - [(N-メチル) カルバモイル] - 1 - [[5 - (ピロリジン-3-イル) チアゾール-2-イル] カルボニル] ピペラジン

4 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 2 - [(N-メチル) カルバモイル] - 1 - [[5 - (1-メチルピロリジン-3-イル) チアゾール-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [ [5 - (1 - カルバモイルピロリジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - イル] カルボニル] - 4 - [ (6 - クロロベンゾ [b] チエン - 2 - イル) スルホニル] - 2 - [ (N - メチル) カルバモイル] ピペラジン

1 - [ [5 - (1 - アセトイミドイルピロリジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - イル] カルボニル] - 4 - [ (6 - クロロベンゾ [b] チエン - 2 - イル) スルホニル] - 2 - [ (N - メチル) カルバモイル] ピペラジン

1 - [ (6 - クロロベンゾ [b] チエン - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [ [5 - [ (1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン) - 4 - イル] チアゾール - 2 - イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [ (6 - クロロベンゾ [b] チエン - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [ [5 - [ (1 - メチル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン) - 4 - イル] チアゾール - 2 - イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [ [5 - [ (1 - カルバモイル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン) - 4 - イル] チアゾール - 2 - イル] カルボニル] - 4 - [ (6 - クロロベンゾ [b] チエン - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン

1 - [ [5 - [ (1 - アセトイミドイル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン) - 4 - イル] チアゾール - 2 - イル] カルボニル] - 4 - [ (6 - クロロベンゾ [b] チエン - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン

4 - [ (6 - クロロベンゾ [b] チエン - 2 - イル) スルホニル] - 2 - [ (N - メチル) カルバモイル] - 1 - [ [5 - [ (1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン) - 4 - イル] チアゾール - 2 - イル] カルボニル] ピペラジン

4 - [ (6 - クロロベンゾ [b] チエン - 2 - イル) スルホニル] - 2 - [ (N - メチル) カルバモイル] - 1 - [ [5 - [ (1 - メチル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン) - 4 - イル] チアゾール - 2 - イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [ [5 - [ (1 - カルバモイル - 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン)

－４－イル] チアゾール－２－イル] カルボニル] －４－ [(６－クロロベンゾ  
[b] チエン－２－イル) スルホニル] －２－ [(N－メチル) カルバモイル]  
ピペラジン

１－ [[５－ [(１－アセトイミドイル－１， ２， ５， ６－テトラヒドロピリジ  
ン) －４－イル] チアゾール－２－イル] カルボニル] －４－ [(６－クロロベ  
ンゾ [b] チエン－２－イル) スルホニル] －２－ [(N－メチル) カルバモイ  
ル] ピペラジン

１－ [(６－クロロベンゾ [b] チエン－２－イル) スルホニル] －４－ [[５  
－ (ピリジン－４－イル) チアゾール－２－イル] カルボニル] ピペラジン

４－ [２－ [[４－ [(６－クロロベンゾ [b] チエン－２－イル) スルホニ  
ル] ピペラジン－１－イル] カルボニル] チアゾール－５－イル] ピリジン N  
－オキシド

１－ [(６－クロロベンゾ [b] チエン－２－イル) スルホニル] －４－ [[５  
－ (ピリジン－３－イル) チアゾール－２－イル] カルボニル] ピペラジン

３－ [２－ [[４－ [(６－クロロベンゾ [b] チエン－２－イル) スルホニ  
ル] ピペラジン－１－イル] カルボニル] チアゾール－５－イル] ピリジン N  
－オキシド

１－ [(６－クロロベンゾ [b] チエン－２－イル) スルホニル] －４－ [[５  
－ (ピリジン－２－イル) チアゾール－２－イル] カルボニル] ピペラジン

２－ [２－ [[４－ [(６－クロロベンゾ [b] チエン－２－イル) スルホニ  
ル] ピペラジン－１－イル] カルボニル] チアゾール－５－イル] ピリジン N  
－オキシド

１－ [(６－クロロナフタレン－２－イル) スルホニル] －４－ [[１， ２－ジ  
ヒドロ－２－オキソ－６－ (ピリジン－４－イル) ピリジン－３－イル] カルボ  
ニル] ピペラジン

１－ [(６－クロロベンゾ [b] チエン－２－イル) スルホニル] －４－ [[１，

2-ジヒドロ-2-オキソ-6-(ピリジン-4-イル)ピリジン-3-イル]カルボニル] ピペラジン

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-6-(ピリジン-4-イル)ピリジン-3-イル]カルボニル] ピペラジン

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[6-(ピリジン-4-イル)-ピリダジン-3-イル]カルボニル] ピペラジン

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[[6-(ピリジン-4-イル)-ピリダジン-3-イル]カルボニル] ピペラジン

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[6-(ピリジン-4-イル)-ピリダジン-3-イル]カルボニル] ピペラジン

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[3-(ピリジン-4-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル]カルボニル] ピペラジン

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[[3-(ピリジン-4-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル]カルボニル] ピペラジン

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[3-(ピリジン-4-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル]カルボニル] ピペラジン

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-6-(ピリジン-4-イル)-1, 2, 4-トリアジン-3-イル]カルボニル] ピペラジン

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[6-(ピリジン-4-イル)-1, 2, 4-トリアジン-3-イル]カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[6 -  
- (ピリジン-4-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-3-イル] カルボニル]  
ピペラジン

1 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 4 - [[6 - (ピリ  
ジン-4-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-3-イル] カルボニル] ピペラジ  
ン

4 - [3 - [[4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラ  
ジン-1-イル] カルボニル] - 1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジン-6-  
イル] ピリジン N-オキシド

4 - [3 - [[4 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニ  
ル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] - 1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリ  
ジン-6-イル] ピリジン N-オキシド

4 - [3 - [[4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラ  
ジン-1-イル] カルボニル] - 1, 2-ジヒドロ-2-オキソピリジン-6-  
イル] ピリジン N-オキシド

4 - [6 - [[4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラ  
ジン-1-イル] カルボニル] ピリダジン-3-イル] ピリジン N-オキシド

4 - [6 - [[4 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニ  
ル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピリダジン-3-イル] ピリジン N  
-オキシド

4 - [6 - [[4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラ  
ジン-1-イル] カルボニル] ピリダジン-3-イル] ピリジン N-オキシド

4 - [6 - [[4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラ  
ジン-1-イル] カルボニル] - 1, 2, 4-トリアジン-3-イル] ピリジン  
N-オキシド

4 - [6 - [[4 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホ



ニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] -1, 2, 4-トリアジン-3-イル]  
ピリジン N-オキシド

4-[6-[4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラ  
ジン-1-イル] カルボニル] -1, 2, 4-トリアジン-3-イル] ピリジン  
N-オキシド

4-[3-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラ  
ジン-1-イル] カルボニル] -2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-  
トリアジン-6-イル] ピリジン N-オキシド

4-[3-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラ  
ジン-1-イル] カルボニル] -1, 2, 4-トリアジン-6-イル] ピリジン  
N-オキシド

4-[3-[4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホ  
ニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] -1, 2, 4-トリアジン-6-イ  
ル] ピリジン N-オキシド

4-[3-[4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラ  
ジン-1-イル] カルボニル] -1, 2, 4-トリアジン-6-イル] ピリジン  
N-オキシド

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4-[5-(2-  
メチルピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -4-[5-  
(2-メチルピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペ  
ラジン

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -4-[5-(2-  
メチルピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4-[5-(2-  
ヒドロキシメチルピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピ

## ペラジン

1 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5 - (2-ヒドロキシメチルピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5 - (2-ヒドロキシメチルピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5 - (2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5 - (2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5 - (2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5 - (2, 3-ジメチルピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5 - (2, 3-ジメチルピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5 - (2, 3-ジメチルピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5 - (3-

メチルピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン  
1- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -4- [[5-  
(3-メチルピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペ  
ラジン

1- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -4- [[5- (3-  
メチルピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [[5- (3-  
フルオロピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -4- [[5-  
(3-フルオロピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピ  
ペラジン

1- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -4- [[5- (2-  
フルオロピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [[5- (2,  
5-ジメチルピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペ  
ラジン

1- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -4- [[5-  
(2, 5-ジメチルピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニ  
ル] ピペラジン

1- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -4- [[5- (2,  
5-ジメチルピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペ  
ラジン

4- [2- [[4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペ  
ラジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-5-イル] -2-メチルピリジン  
N-オキシド

4- [2- [[4- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニ

ル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-5-イル] -2-メチル  
ピリジン N-オキシド

4-[2-[ [4-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラ  
ジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-5-イル] -2-メチルピリジン  
N-オキシド

4-[2-[ [4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラ  
ジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-5-イル] -2-ヒドロキシメチル  
ピリジン N-オキシド

4-[2-[ [4-[ (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニ  
ル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-5-イル] -2-ヒドロ  
キシメチルピリジン N-オキシド

4-[2-[ [4-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラ  
ジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-5-イル] -2-ヒドロキシメチル  
ピリジン N-オキシド

4-[2-[ [4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラ  
ジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-5-イル] -2, 6-ジメチルピリ  
ジン N-オキシド

4-[2-[ [4-[ (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニ  
ル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-5-イル] -2, 6-ジ  
メチルピリジン N-オキシド

4-[2-[ [4-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラ  
ジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-5-イル] -2, 6-ジメチルピリ  
ジン N-オキシド

4-[2-[ [4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラ  
ジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-5-イル] -2, 3-ジメチルピリ  
ジン N-オキシド

4-[2-[ [4-[ (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] プリミジン-5-イル] -2, 3-ジメチルプリジン N-オキシド

4-[2-[ [4-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] プリミジン-5-イル] -2, 3-ジメチルプリジン N-オキシド

4-[2-[ [4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] プリミジン-5-イル] -3-メチルプリジン N-オキシド

4-[2-[ [4-[ (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] プリミジン-5-イル] -3-メチルプリジン N-オキシド

4-[2-[ [4-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] プリミジン-5-イル] -3-メチルプリジン N-オキシド

4-[2-[ [4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] プリミジン-5-イル] -3-フルオロプリジン N-オキシド

4-[2-[ [4-[ (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] プリミジン-5-イル] -3-フルオロプリジン N-オキシド

4-[2-[ [4-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] プリミジン-5-イル] -2-フルオロプリジン N-オキシド

4-[2-[ [4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] プリミジン-5-イル] -2, 5-ジメチルプリ

ジン N-オキシド

4-[2-[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]-2,5-ジメチルピリジン N-オキシド

4-[2-[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]-2,5-ジメチルピリジン N-オキシド

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[2-(ピリジン-4-イル)-3,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-5-イル]カルボニル]ピペラジン

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[2-(ピリジン-4-イル)-3,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-5-イル]カルボニル]ピペラジン

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[2-(ピリジン-4-イル)-3,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-5-イル]カルボニル]ピペラジン

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[5,6-ジヒドロ-2-(ピリジン-4-イル)オキサジン-5-イル]カルボニル]ピペラジン

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[5,6-ジヒドロ-2-(ピリジン-4-イル)オキサジン-5-イル]カルボニル]ピペラジン

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[5,6-ジヒドロ-2-(ピリジン-4-イル)オキサジン-5-イル]カルボニル]ピペラジン

3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-6,7-ジヒドロキ

シ-8-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]-3, 8-ジアザビシクロ  
[3. 2. 1]オクタン

4-[4-[3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-6,  
7-ジヒドロキシ-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン]-8-イ  
ル]カルボニル]フェニル]ピリジン N-オキシド

3-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-6, 7-ジヒドロキ  
シ-8-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]-3, 8-ジアザビシクロ  
[3. 2. 1]オクタン

4-[4-[3-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-6,  
7-ジヒドロキシ-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン]-8-イ  
ル]カルボニル]フェニル]ピリジン N-オキシド

3-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-6, 7-ジ  
ヒドロキシ-8-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]-3, 8-ジア  
ザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

4-[4-[3-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホ  
ニル]-6, 7-ジヒドロキシ-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタ  
ン]-8-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン N-オキシド

3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-6, 7-ジヒドロキ  
シ-8-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]  
-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

4-[2-[3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3, 8  
-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]カルボニルピリミジン-  
5-イル]ピリジン N-オキシド

3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-6, 7-ジヒドロキ  
シ-8-[2-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-5-イル]カルボニル]  
-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン

4 - [5 - [3 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 6, 7-ジヒドロキシ-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド

3 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 6, 7-ジヒドロキシ-8 - [[5 - (ピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン

4 - [5 - [3 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 6, 7-ジヒドロキシ-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド

3 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 6, 7-ジヒドロキシ-8 - [[2 - (ピリジン-4-イル) ピリミジン-5-イル] カルボニル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン

4 - [2 - [3 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 6, 7-ジヒドロキシ-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] ピリジン N-オキシド

3 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 6, 7-ジヒドロキシ-8 - [[5 - (ピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン

4 - [5 - [3 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 6, 7-ジヒドロキシ-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド

3 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 6, 7-ジヒドロキシ-8 - [[2 - (ピリジン-4-イル) ピリミジン-5-イル] カルボニル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン

4 - [2 - [3 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 6, 7-ジヒドロキシ-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8



－イル] カルボニルピリミジン－5－イル] ピリジン N－オキシド  
3－[(6－クロロナフタレン－2－イル) スルホニル]－6, 7－ジヒドロキシ－8－[[5－(ピリジン－4－イル) ピラジン－2－イル] カルボニル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン  
4－[5－[3－[(6－クロロナフタレン－2－イル) スルホニル]－6, 7－ジヒドロキシ－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－8－イル] カルボニルピラジン－2－イル] ピリジン N－オキシド  
3－[(5－クロロインドール－2－イル) スルホニル]－6, 7－ジヒドロキシ－8－[[5－(ピリジン－4－イル) ピラジン－2－イル] カルボニル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン  
4－[5－[3－[(5－クロロインドール－2－イル) スルホニル]－6, 7－ジヒドロキシ－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－8－イル] カルボニルピラジン－2－イル] ピリジン N－オキシド  
3－[(6－クロロベンゾ[b]チエン－2－イル) スルホニル]－6, 7－ジヒドロキシ－8－[[5－(ピリジン－4－イル) ピラジン－2－イル] カルボニル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン  
4－[5－[3－[(6－クロロベンゾ[b]チエン－2－イル) スルホニル]－6, 7－ジヒドロキシ－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－8－イル] カルボニルピラジン－2－イル] ピリジン N－オキシド  
3－[(6－クロロナフタレン－2－イル) スルホニル]－6, 7－ジヒドロキシ－8－[[6－(ピリジン－4－イル) ピリダジン－3－イル] カルボニル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン  
4－[6－[3－[(6－クロロナフタレン－2－イル) スルホニル]－6, 7－ジヒドロキシ－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－8－イル] カルボニルピリダジン－3－イル] ピリジン N－オキシド  
3－[(5－クロロインドール－2－イル) スルホニル]－6, 7－ジヒドロキシ

シ-8-[ [6-(ピリジン-4-イル)ピリダジン-3-イル]カルボニル]  
-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン  
4-[6-[3-[ (5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-6, 7-  
-ジヒドロキシ-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル]  
カルボニルピリダジン-3-イル]ピリジン N-オキシド  
3-[ (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル)スルホニル]-6, 7-ジ  
ヒドロキシ-8-[ [6-(ピリジン-4-イル)ピリダジン-3-イル]カル  
ボニル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン  
4-[6-[3-[ (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル)スルホニル]  
-6, 7-ジヒドロキシ-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8  
-イル]カルボニルピリダジン-3-イル]ピリジン N-オキシド  
3-[ (6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-6, 7-ジヒドロキ  
シ-8-[ [6-(ピリジン-4-イル)-1, 2, 4-トリアジン-3-イ  
ル]カルボニル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン  
4-[3-[3-[ (6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-6, 7-  
-ジヒドロキシ-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル]  
カルボニル-1, 2, 4-トリアジン-6-イル]ピリジン N-オキシド  
3-[ (6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-6, 7-ジヒドロキ  
シ-8-[ [3-(ピリジン-4-イル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イ  
ル]カルボニル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン  
4-[6-[3-[ (6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-6, 7-  
-ジヒドロキシ-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル]  
カルボニル-1, 2, 4-トリアジン-3-イル]ピリジン N-オキシド  
3-[ (5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-6, 7-ジヒドロキ  
シ-8-[ [6-(ピリジン-4-イル)-1, 2, 4-トリアジン-3-イ  
ル]カルボニル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン

- 4 - [3 - [3 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 6, 7-ジヒドロキシ-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] カルボニル-1, 2, 4-トリアジン-6-イル] ピリジン N-オキシド
- 3 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 6, 7-ジヒドロキシ-8 - [[3 - (ピリジン-4-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-6-イル] カルボニル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン
- 4 - [6 - [3 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 6, 7-ジヒドロキシ-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] カルボニル-1, 2, 4-トリアジン-3-イル] ピリジン N-オキシド
- 3 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 6, 7-ジヒドロキシ-8 - [[6 - (ピリジン-4-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-3-イル] カルボニル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン
- 4 - [3 - [3 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 6, 7-ジヒドロキシ-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] カルボニル-1, 2, 4-トリアジン-6-イル] ピリジン N-オキシド
- 3 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 6, 7-ジヒドロキシ-8 - [[3 - (ピリジン-4-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-6-イル] カルボニル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン
- 4 - [6 - [3 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 6, 7-ジヒドロキシ-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] カルボニル-1, 2, 4-トリアジン-3-イル] ピリジン N-オキシド
- 1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5 - (ピリジン-2-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン
- 2 - [2 - [4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジ

ン-1-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] ピリジン N-オキシド  
1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [[2-(ピリジン-2-イル) ピリミジン-5-イル] カルボニル] ピペラジン  
2- [5-[4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド  
1- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -4- [[5-(ピリジン-2-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン  
2- [2-[4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] ピリジン N-オキシド  
1- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -4- [[2-(ピリジン-2-イル) ピリミジン-5-イル] カルボニル] ピペラジン  
2- [5-[4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド  
1- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -4- [[5-(ピリジン-2-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン  
2- [2-[4- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] ピリジン N-オキシド  
1- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -4- [[2-(ピリジン-2-イル) ピリミジン-5-イル] カルボニル] ピペラジン  
2- [5-[4- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド  
1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [[5-(ピリジン-2-イル) ピラジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン  
2- [5-[4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジ

ン-1-イル] カルボニルピラジン-2-イル] ピリジン N-オキシド  
1- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -4- [[5-(ピリジン-2-イル) ピラジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン  
2- [5- [4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピラジン-2-イル] ピリジン N-オキシド  
1- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -4- [[5-(ピリジン-2-イル) ピラジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン  
2- [5- [4- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピラジン-2-イル] ピリジン N-オキシド  
1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [[6-(ピリジン-2-イル) ピリダジン-3-イル] カルボニル] ピペラジン  
2- [6- [4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリダジン-3-イル] ピリジン N-オキシド  
1- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -4- [[6-(ピリジン-2-イル) ピリダジン-3-イル] カルボニル] ピペラジン  
2- [6- [4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリダジン-3-イル] ピリジン N-オキシド  
1- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -4- [[6-(ピリジン-2-イル) ピリダジン-3-イル] カルボニル] ピペラジン  
2- [6- [4- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリダジン-3-イル] ピリジン N-オキシド  
1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [[6-(ピリジン-2-イル) -1, 2, 4-トリアジン-3-イル] カルボニル] ピペラジン

2- [3- [4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル-1, 2, 4-トリアジン-6-イル] ピリジン N-オキシド

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [[3- (ピリジン-2-イル) -1, 2, 4-トリアジン-6-イル] カルボニル] ピペラジン

2- [6- [4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル-1, 2, 4-トリアジン-3-イル] ピリジン N-オキシド

1- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -4- [[6- (ピリジン-2-イル) -1, 2, 4-トリアジン-3-イル] カルボニル] ピペラジン

2- [3- [4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル-1, 2, 4-トリアジン-6-イル] ピリジン N-オキシド

1- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -4- [[3- (ピリジン-2-イル) -1, 2, 4-トリアジン-6-イル] カルボニル] ピペラジン

2- [6- [4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル-1, 2, 4-トリアジン-3-イル] ピリジン N-オキシド

1- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -4- [[6- (ピリジン-2-イル) -1, 2, 4-トリアジン-3-イル] カルボニル] ピペラジン

2- [3- [4- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル-1, 2, 4-トリアジン-6-イル] ピリ

ジン N-オキシド

1 - [ (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル ] - 4 - [ [ 3  
- (ピリジン-2-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-6-イル ] カルボニル ]

ピペラジン

2 - [ 6 - [ 4 - [ (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル ]  
ピペラジン-1-イル ] カルボニル-1, 2, 4-トリアジン-3-イル ] ピリ

ジン N-オキシド

1 - [ [ 5 - [ 6 - (アミノメチル) ピリジン-2-イル ] ピリミジン-2-イ  
ル ] カルボニル ] - 4 - [ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル ] ピ  
ペラジン

2 - (アミノメチル) - 6 - [ 2 - [ 4 - [ (6-クロロナフタレン-2-イ  
ル) スルホニル ] ピペラジン-1-イル ] カルボニルピリミジン-5-イル ] ピ  
リジン N-オキシド

1 - [ [ 2 - [ 6 - (アミノメチル) ピリジン-2-イル ] ピリミジン-5-イ  
ル ] カルボニル ] - 4 - [ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル ] ピ  
ペラジン

2 - (アミノメチル) - 6 - [ 5 - [ 4 - [ (6-クロロナフタレン-2-イ  
ル) スルホニル ] ピペラジン-1-イル ] カルボニルピリミジン-2-イル ] ピ  
リジン N-オキシド

1 - [ [ 5 - [ 6 - (アミノメチル) ピリジン-2-イル ] ピリミジン-2-イ  
ル ] カルボニル ] - 4 - [ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル ] ピ  
ペラジン

2 - (アミノメチル) - 6 - [ 2 - [ 4 - [ (5-クロロインドール-2-イ  
ル) スルホニル ] ピペラジン-1-イル ] カルボニルピリミジン-5-イル ] ピ  
リジン N-オキシド

1 - [ [ 2 - [ 6 - (アミノメチル) ピリジン-2-イル ] ピリミジン-5-イ

ル] カルボニル] - 4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

2 - (アミノメチル) - 6 - [5 - [4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド

1 - [[5 - [6 - (アミノメチル) ピリジン-2-イル] ピリミジン-2-イル] カルボニル] - 4 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

2 - (アミノメチル) - 6 - [2 - [4 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] ピリジン N-オキシド

1 - [[2 - [6 - (アミノメチル) ピリジン-2-イル] ピリミジン-5-イル] カルボニル] - 4 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

2 - (アミノメチル) - 6 - [5 - [4 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5 - (6-メチルピリジン-2-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

2 - [2 - [4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] - 6-メチルピリジン N-オキシド

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[2 - (6-メチルピリジン-2-イル) ピリミジン-5-イル] カルボニル] ピペラジン

2 - [5 - [4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] - 6-メチルピリジン N-



## オキシド

1 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5 - (6-メチルピリジン-2-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

2 - [2 - [4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] - 6-メチルピリジン N-オキシド

1 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 4 - [[2 - (6-メチルピリジン-2-イル) ピリミジン-5-イル] カルボニル] ピペラジン

2 - [5 - [4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] - 6-メチルピリジン N-オキシド

1 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5 - (6-メチルピリジン-2-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

2 - [2 - [4 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] - 6-メチルピリジン N-オキシド

1 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[2 - (6-メチルピリジン-2-イル) ピリミジン-5-イル] カルボニル] ピペラジン

2 - [5 - [4 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] - 6-メチルピリジン N-オキシド

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[4 - (4-メチルピリジン-2-イル) フェニル] カルボニル] ピペラジン

2 - [4 - [4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジ

ン-1-イル] カルボニルフェニル] - 6-メチルピリジン N-オキシド  
1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5-(4-  
メチルピリジン-2-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン  
2 - [2 - [4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジ  
ン-1-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] - 4-メチルピリジン N-  
オキシド

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[2-(4-  
メチルピリジン-2-イル) ピリミジン-5-イル] カルボニル] ピペラジン  
2 - [5 - [4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジ  
ン-1-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] - 4-メチルピリジン N-  
オキシド

1 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5-(4-  
メチルピリジン-2-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン  
2 - [2 - [4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジ  
ン-1-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] - 4-メチルピリジン N-  
オキシド

1 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 4 - [[2-(4-  
メチルピリジン-2-イル) ピリミジン-5-イル] カルボニル] ピペラジン  
2 - [5 - [4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジ  
ン-1-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] - 4-メチルピリジン N-  
オキシド

1 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5-  
(4-メチルピリジン-2-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペ  
ラジン

2 - [2 - [4 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]  
ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] - 4-メチルピリジ

ン N-オキシド

1 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[2 - (4-メチルピリジン-2-イル) ピリミジン-5-イル] カルボニル] ピペラジン

2 - [5 - [4 - [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] - 4-メチルピリジン N-オキシド

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5 - [6 - (ハイドロキシメチル) ピリジン-2-イル] ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

2 - [2 - [4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] - 6 - (ハイドロキシメチル) ピリジン N-オキシド

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[2 - [6 - (ハイドロキシメチル) ピリジン-2-イル] ピリミジン-5-イル] カルボニル] ピペラジン

2 - [5 - [4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] - 6 - (ハイドロキシメチル) ピリジン N-オキシド

1 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5 - [6 - (ハイドロキシメチル) ピリジン-2-イル] ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

2 - [2 - [4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] - 6 - (ハイドロキシメチル) ピリジン N-オキシド

1 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 4 - [[2 - [6 -

(ハイドロキシメチル) ピリジン-2-イル] ピリミジン-5-イル] カルボニル] ピペラジン

2- [5- [4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] -6- (ハイドロキシメチル) ピリジン N-オキシド

1- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -4- [[5- [6- (ハイドロキシメチル) ピリジン-2-イル] ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

2- [2- [4- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] -6- (ハイドロキシメチル) ピリジン N-オキシド

1- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -4- [[2- [6- (ハイドロキシメチル) ピリジン-2-イル] ピリミジン-5-イル] カルボニル] ピペラジン

2- [5- [4- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] -6- (ハイドロキシメチル) ピリジン N-オキシド

1- [(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] -4- [[4- (ピリジン-2-イル) フェニル] カルボニル] ピペラジン

1- [(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] -4- [[4- (ピリジン-2-イル) フェニル] カルボニル] ピペラジン

2- [4- [4- [(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルフェニル] ピリジン N-オキシド

2- [4- [4- [(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルフェニル] ピリジン N-オキシド

1- [(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] -4- [[5-

— (ピリジン—2—イル) ピリミジン—2—イル] カルボニル] ピペラジン  
1— [(6—クロロベンズイミダゾール—2—イル) スルホニル] —4— [[5  
— (ピリジン—2—イル) ピリミジン—2—イル] カルボニル] ピペラジン  
2— [2— [4— [(5—クロロベンズイミダゾール—2—イル) スルホニル]  
ピペラジン—1—イル] カルボニルピリミジン—5—イル] ピリジン N—オキ  
シド  
2— [2— [4— [(6—クロロベンズイミダゾール—2—イル) スルホニル]  
ピペラジン—1—イル] カルボニルピリミジン—5—イル] ピリジン N—オキ  
シド  
1— [(5—クロロベンズイミダゾール—2—イル) スルホニル] —4— [[2  
— (ピリジン—2—イル) ピリミジン—5—イル] カルボニル] ピペラジン  
1— [(6—クロロベンズイミダゾール—2—イル) スルホニル] —4— [[2  
— (ピリジン—2—イル) ピリミジン—5—イル] カルボニル] ピペラジン  
2— [5— [4— [(5—クロロベンズイミダゾール—2—イル) スルホニル]  
ピペラジン—1—イル] カルボニルピリミジン—2—イル] ピリジン N—オキ  
シド  
2— [5— [4— [(6—クロロベンズイミダゾール—2—イル) スルホニル]  
ピペラジン—1—イル] カルボニルピリミジン—2—イル] ピリジン N—オキ  
シド  
1— [(5—クロロベンズイミダゾール—2—イル) スルホニル] —4— [[5  
— (ピリジン—2—イル) ピラジン—2—イル] カルボニル] ピペラジン  
1— [(6—クロロベンズイミダゾール—2—イル) スルホニル] —4— [[5  
— (ピリジン—2—イル) ピラジン—2—イル] カルボニル] ピペラジン  
2— [5— [4— [(5—クロロベンズイミダゾール—2—イル) スルホニル]  
ピペラジン—1—イル] カルボニルピラジン—2—イル] ピリジン N—オキシ  
ド

2 - [5 - [4 - [(6 - クロロベンズイミダゾール - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニルピラジン - 2 - イル] ピリジン N - オキシド

1 - [(5 - クロロベンズイミダゾール - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [[6 - (ピリジン - 2 - イル) ピリダジン - 3 - イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(6 - クロロベンズイミダゾール - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [[6 - (ピリジン - 2 - イル) ピリダジン - 3 - イル] カルボニル] ピペラジン

2 - [6 - [4 - [(5 - クロロベンズイミダゾール - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニルピリダジン - 3 - イル] ピリジン N - オキシド

2 - [6 - [4 - [(6 - クロロベンズイミダゾール - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニルピリダジン - 3 - イル] ピリジン N - オキシド

1 - [(5 - クロロベンズイミダゾール - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [[6 - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(6 - クロロベンズイミダゾール - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [[6 - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル] カルボニル] ピペラジン

2 - [3 - [4 - [(5 - クロロベンズイミダゾール - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニル - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル] ピリジン N - オキシド

2 - [3 - [4 - [(6 - クロロベンズイミダゾール - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニル - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル] ピリジン N - オキシド

1 - [(5 - クロロベンズイミダゾール - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [[3

- (ピリジン—2—イル) —1, 2, 4—トリアジン—6—イル] カルボニル]  
ピペラジン
- 1— [(6—クロロベンズイミダゾール—2—イル) スルホニル] —4— [[3—  
(ピリジン—2—イル) —1, 2, 4—トリアジン—6—イル] カルボニル]  
ピペラジン
- 2— [6— [4— [(5—クロロベンズイミダゾール—2—イル) スルホニル]  
ピペラジン—1—イル] カルボニル—1, 2, 4—トリアジン—3—イル] ピリ  
ジン N—オキシド
- 2— [6— [4— [(6—クロロベンズイミダゾール—2—イル) スルホニル]  
ピペラジン—1—イル] カルボニル—1, 2, 4—トリアジン—3—イル] ピリ  
ジン N—オキシド
- 1— [[4— [6— (アミノメチル) ピリジン—2—イル] フェニル] カルボニ  
ル] —4— [(5—クロロベンズイミダゾール—2—イル) スルホニル] ピペラ  
ジン
- 1— [[4— [6— (アミノメチル) ピリジン—2—イル] フェニル] カルボニ  
ル] —4— [(6—クロロベンズイミダゾール—2—イル) スルホニル] ピペラ  
ジン
- 2— (アミノメチル) —6— [4— [4— [(5—クロロベンズイミダゾール—  
2—イル) スルホニル] ピペラジン—1—イル] カルボニルフェニル] ピリジン  
N—オキシド
- 2— (アミノメチル) —6— [4— [4— [(6—クロロベンズイミダゾール—  
2—イル) スルホニル] ピペラジン—1—イル] カルボニルフェニル] ピリジン  
N—オキシド
- 1— [[5— [6— (アミノメチル) ピリジン—2—イル] ピリミジン—2—イ  
ル] カルボニル] —4— [(5—クロロベンズイミダゾール—2—イル) スルホ  
ニル] ピペラジン

1 - [ [5 - [6 - (アミノメチル) ピリジン-2-イル] ピリミジン-2-イル] カルボニル] - 4 - [ (6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

2 - (アミノメチル) - 6 - [2 - [4 - [ (5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] ピリジン N-オキシド

2 - (アミノメチル) - 6 - [2 - [4 - [ (6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] ピリジン N-オキシド

1 - [ [2 - [6 - (アミノメチル) ピリジン-2-イル] ピリミジン-5-イル] カルボニル] - 4 - [ (5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

1 - [ [2 - [6 - (アミノメチル) ピリジン-2-イル] ピリミジン-5-イル] カルボニル] - 4 - [ (6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

2 - (アミノメチル) - 6 - [5 - [4 - [ (5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド

2 - (アミノメチル) - 6 - [5 - [4 - [ (6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド

1 - [ (5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] - 4 - [ [4 - (6-メチルピリジン-2-イル) フェニル] カルボニル] ピペラジン

1 - [ (6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] - 4 - [ [4 - (6-メチルピリジン-2-イル) フェニル] カルボニル] ピペラジン

2 - [4 - [4 - [ (5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル]



ピペラジン-1-イル] カルボニルフェニル] - 6-メチルピリジン N-オキシド

2- [4- [4- [(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルフェニル] - 6-メチルピリジン N-オキシド

1- [(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] - 4- [[5- (6-メチルピリジン-2-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1- [(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] - 4- [[5- (6-メチルピリジン-2-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

2- [2- [4- [(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] - 6-メチルピリジン N-オキシド

2- [2- [4- [(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] - 6-メチルピリジン N-オキシド

1- [(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] - 4- [[2- (6-メチルピリジン-2-イル) ピリミジン-5-イル] カルボニル] ピペラジン

1- [(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] - 4- [[2- (6-メチルピリジン-2-イル) ピリミジン-5-イル] カルボニル] ピペラジン

2- [5- [4- [(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] - 6-メチルピリジン N-オキシド

2-[5-[4-[(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニルピリミジン-2-イル]-6-メチルピリジン N-オキシド

1-[(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル)スルホニル]-4-[[4-(4-メチルピリジン-2-イル)フェニル]カルボニル]ピペラジン

1-[(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル)スルホニル]-4-[[4-(4-メチルピリジン-2-イル)フェニル]カルボニル]ピペラジン

2-[4-[4-[(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニルフェニル]-4-メチルピリジン N-オキシド

2-[4-[4-[(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニルフェニル]-4-メチルピリジン N-オキシド

1-[(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(4-メチルピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

1-[(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(4-メチルピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

2-[2-[4-[(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニルピリミジン-5-イル]-4-メチルピリジン N-オキシド

2-[2-[4-[(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニルピリミジン-5-イル]-4-メチルピリジン N-オキシド

1-[(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル)スルホニル]-4-[[2

－（４－シメチルピリジン－２－イル）ピリミジン－５－イル］カルボニル］ピペラジン

１－〔（６－クロロベンズイミダゾール－２－イル）スルホニル〕－４－〔〔２－（４－シメチルピリジン－２－イル）ピリミジン－５－イル］カルボニル］ピペラジン

２－〔５－〔４－〔（５－クロロベンズイミダゾール－２－イル）スルホニル］ピペラジン－１－イル］カルボニルピリミジン－２－イル〕－４－メチルピリジン N－オキシド

２－〔５－〔４－〔（６－クロロベンズイミダゾール－２－イル）スルホニル］ピペラジン－１－イル］カルボニルピリミジン－２－イル〕－４－メチルピリジン N－オキシド

１－〔（５－クロロベンズイミダゾール－２－イル）スルホニル〕－４－〔〔４－〔６－（ヒドロキシメチル）ピリジン－２－イル］フェニル］カルボニル］ピペラジン

１－〔（６－クロロベンズイミダゾール－２－イル）スルホニル〕－４－〔〔４－〔６－（ヒドロキシメチル）ピリジン－２－イル］フェニル］カルボニル］ピペラジン

２－〔４－〔４－〔（５－クロロベンズイミダゾール－２－イル）スルホニル］ピペラジン－１－イル］カルボニルフェニル〕－６－（ヒドロキシメチル）ピリジン N－オキシド

２－〔４－〔４－〔（６－クロロベンズイミダゾール－２－イル）スルホニル］ピペラジン－１－イル］カルボニルフェニル〕－６－（ヒドロキシメチル）ピリジン N－オキシド

１－〔（５－クロロベンズイミダゾール－２－イル）スルホニル〕－４－〔〔５－〔６－（ヒドロキシメチル）ピリジン－２－イル］ピリミジン－２－イル］カルボニル］ピペラジン

1 - [(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5  
- [6 - (ハイドロキシメチル) ピリジン-2-イル] ピリミジン-2-イル]  
カルボニル] ピペラジン

2 - [2 - [4 - [(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル]  
ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] - 6 - (ハイドロキ  
シメチル) ピリジン N-オキシド

2 - [2 - [4 - [(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル]  
ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] - 6 - (ハイドロキ  
シメチル) ピリジン N-オキシド

1 - [(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] - 4 - [[2  
- [6 - (ハイドロキシメチル) ピリジン-2-イル] ピリミジン-5-イル]  
カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] - 4 - [[2  
- [6 - (ハイドロキシメチル) ピリジン-2-イル] ピリミジン-5-イル]  
カルボニル] ピペラジン

2 - [5 - [4 - [(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル]  
ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] - 6 - (ハイドロキ  
シメチル) ピリジン N-オキシド

2 - [5 - [4 - [(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル]  
ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] - 6 - (ハイドロキ  
シメチル) ピリジン N-オキシド

1 - [(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] - 4 - [[4  
- (ピリジン-4-イル) フェニル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] - 4 - [[4  
- (ピリジン-4-イル) フェニル] カルボニル] ピペラジン

4 - [4 - [4 - [(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル]

ピペラジン-1-イル] カルボニルフェニル] ピリジン N-オキシド  
4- [4- [4- [(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] -----  
ピペラジン-1-イル] カルボニルフェニル] ピリジン N-オキシド  
1- [(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] -4- [[5  
- (ピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン  
1- [(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] -4- [[5  
- (ピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン  
4- [2- [4- [(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル]  
ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] ピリジン N-オキ  
シド  
4- [2- [4- [(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル]  
ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] ピリジン N-オキ  
シド  
1- [(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] -4- [[2  
- (ピリジン-4-イル) ピリミジン-5-イル] カルボニル] ピペラジン  
1- [(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] -4- [[2  
- (ピリジン-4-イル) ピリミジン-5-イル] カルボニル] ピペラジン  
4- [5- [4- [(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル]  
ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキ  
シド  
4- [5- [4- [(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル]  
ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキ  
シド  
1- [(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] -4- [[5  
- (ピリジン-4-イル) ピラジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン  
1- [(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] -4- [[5

- －（ピリジン－４－イル）ピラジン－２－イル］カルボニル］ピペラジン  
４－〔５－〔４－〔（５－クロロベンズイミダゾール－２－イル）スルホニル〕  
ピペラジン－１－イル〕カルボニルピラジン－２－イル〕ピリジン Ｎ－オキシ  
ド
- ４－〔５－〔４－〔（６－クロロベンズイミダゾール－２－イル）スルホニル〕  
ピペラジン－１－イル〕カルボニルピラジン－２－イル〕ピリジン Ｎ－オキシ  
ド
- １－〔（５－クロロベンズイミダゾール－２－イル）スルホニル〕－４－〔〔６  
－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル〕カルボニル〕ピペラジン  
１－〔（６－クロロベンズイミダゾール－２－イル）スルホニル〕－４－〔〔６  
－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル〕カルボニル〕ピペラジン  
４－〔６－〔４－〔（５－クロロベンズイミダゾール－２－イル）スルホニル〕  
ピペラジン－１－イル〕カルボニルピリダジン－３－イル〕ピリジン Ｎ－オキ  
シド
- ４－〔６－〔４－〔（６－クロロベンズイミダゾール－２－イル）スルホニル〕  
ピペラジン－１－イル〕カルボニルピリダジン－３－イル〕ピリジン Ｎ－オキ  
シド
- １－〔（５－クロロベンズイミダゾール－２－イル）スルホニル〕－４－〔〔６  
－（ピリジン－４－イル）－１，２，４－トリアジン－３－イル〕カルボニル〕  
ピペラジン
- １－〔（６－クロロベンズイミダゾール－２－イル）スルホニル〕－４－〔〔６  
－（ピリジン－４－イル）－１，２，４－トリアジン－３－イル〕カルボニル〕  
ピペラジン
- ４－〔３－〔４－〔（５－クロロベンズイミダゾール－２－イル）スルホニル〕  
ピペラジン－１－イル〕カルボニル－１，２，４－トリアジン－６－イル〕ピリ  
ジン Ｎ－オキシド

4 - [ 3 - [ 4 - [ ( 6 - クロロベンズイミダゾール - 2 - イル ) スルホニル ]

ピペラジン - 1 - イル ] カルボニル - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル ] ピリ

ジン N - オキシド

1 - [ ( 5 - クロロベンズイミダゾール - 2 - イル ) スルホニル ] - 4 - [ [ 3

- ( ピリジン - 4 - イル ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル ] カルボニル ]

ピペラジン

1 - [ ( 6 - クロロベンズイミダゾール - 2 - イル ) スルホニル ] - 4 - [ [ 3

- ( ピリジン - 4 - イル ) - 1, 2, 4 - トリアジン - 6 - イル ] カルボニル ]

ピペラジン

4 - [ 6 - [ 4 - [ ( 5 - クロロベンズイミダゾール - 2 - イル ) スルホニル ]

ピペラジン - 1 - イル ] カルボニル - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル ] ピリ

ジン N - オキシド

4 - [ 6 - [ 4 - [ ( 6 - クロロベンズイミダゾール - 2 - イル ) スルホニル ]

ピペラジン - 1 - イル ] カルボニル - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル ] ピリ

ジン N - オキシド

1 - [ [ 4 - [ 2 - ( アミノメチル ) ピリジン - 4 - イル ] フェニル ] カルボニ

ル ] - 4 - [ ( 5 - クロロベンズイミダゾール - 2 - イル ) スルホニル ] ピペラ

ジン

1 - [ [ 4 - [ 2 - ( アミノメチル ) ピリジン - 4 - イル ] フェニル ] カルボニ

ル ] - 4 - [ ( 6 - クロロベンズイミダゾール - 2 - イル ) スルホニル ] ピペラ

ジン

2 - ( アミノメチル ) - 4 - [ 4 - [ 4 - [ ( 5 - クロロベンズイミダゾール -

2 - イル ) スルホニル ] ピペラジン - 1 - イル ] カルボニルフェニル ] ピリジン

N - オキシド

2 - ( アミノメチル ) - 4 - [ 4 - [ 4 - [ ( 6 - クロロベンズイミダゾール -

2 - イル ) スルホニル ] ピペラジン - 1 - イル ] カルボニルフェニル ] ピリジン

## N-オキシド

1 - [ [5 - [2 - (アミノメチル) ピリジン-4-イル] ピリミジン-2-イル] カルボニル] - 4 - [ (5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

1 - [ [5 - [2 - (アミノメチル) ピリジン-4-イル] ピリミジン-2-イル] カルボニル] - 4 - [ (6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

2 - (アミノメチル) - 4 - [2 - [4 - [ (5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] ピリジン N-オキシド

2 - (アミノメチル) - 4 - [2 - [4 - [ (6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] ピリジン N-オキシド

1 - [ [2 - [2 - (アミノメチル) ピリジン-4-イル] ピリミジン-5-イル] カルボニル] - 4 - [ (5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

1 - [ [2 - [2 - (アミノメチル) ピリジン-4-イル] ピリミジン-5-イル] カルボニル] - 4 - [ (6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

2 - (アミノメチル) - 4 - [5 - [4 - [ (5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド

2 - (アミノメチル) - 4 - [5 - [4 - [ (6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド

1 - [ (5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] - 4 - [ [4



- (2-メチルピリジン-4-イル) フェニル] カルボニル] ピペラジン
- 1 — [(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] — 4 — [— 4 —  
— (2-メチルピリジン-4-イル) フェニル] カルボニル] ピペラジン
- 4 — [4 — [4 — [(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル]  
ピペラジン-1-イル] カルボニルフェニル] — 2-メチルピリジン N-オキ  
シド
- 4 — [4 — [4 — [(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル]  
ピペラジン-1-イル] カルボニルフェニル] — 2-メチルピリジン N-オキ  
シド
- 1 — [(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] — 4 — [[5  
— (2-メチルピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペ  
ラジン
- 1 — [(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] — 4 — [[5  
— (2-メチルピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボニル] ピペ  
ラジン
- 4 — [2 — [4 — [(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル]  
ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] — 2-メチルピリジ  
ン N-オキシド
- 4 — [2 — [4 — [(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル]  
ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] — 2-メチルピリジ  
ン N-オキシド
- 1 — [(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] — 4 — [[2  
— (2-メチルピリジン-4-イル) ピリミジン-5-イル] カルボニル] ピペ  
ラジン
- 1 — [(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] — 4 — [[2  
— (2-メチルピリジン-4-イル) ピリミジン-5-イル] カルボニル] ピペ

ラジン

4 - [ 5 - [ 4 - [ ( 5 - クロロベンズイミダゾール - 2 - イル ) スルホニル ]  
ピペラジン - 1 - イル ] カルボニルピリミジン - 2 - イル ] - 2 - メチルピリジ  
ン N - オキシド

4 - [ 5 - [ 4 - [ ( 6 - クロロベンズイミダゾール - 2 - イル ) スルホニル ]  
ピペラジン - 1 - イル ] カルボニルピリミジン - 2 - イル ] - 2 - メチルピリジ  
ン N - オキシド

1 - [ ( 5 - クロロベンズイミダゾール - 2 - イル ) スルホニル ] - 4 - [ [ 4  
- [ 2 - ( ハイドロキシメチル ) ピリジン - 4 - イル ] フェニル ] カルボニル ]  
ピペラジン

1 - [ ( 6 - クロロベンズイミダゾール - 2 - イル ) スルホニル ] - 4 - [ [ 4  
- [ 2 - ( ハイドロキシメチル ) ピリジン - 4 - イル ] フェニル ] カルボニル ]  
ピペラジン

4 - [ 4 - [ 4 - [ ( 5 - クロロベンズイミダゾール - 2 - イル ) スルホニル ]  
ピペラジン - 1 - イル ] カルボニルフェニル ] - 2 - ( ハイドロキシメチル ) ピ  
リジン N - オキシド

4 - [ 4 - [ 4 - [ ( 6 - クロロベンズイミダゾール - 2 - イル ) スルホニル ]  
ピペラジン - 1 - イル ] カルボニルフェニル ] - 2 - ( ハイドロキシメチル ) ピ  
リジン N - オキシド

1 - [ ( 5 - クロロベンズイミダゾール - 2 - イル ) スルホニル ] - 4 - [ [ 5  
- [ 2 - ( ハイドロキシメチル ) ピリジン - 4 - イル ] ピリミジン - 2 - イル ]  
カルボニル ] ピペラジン

1 - [ ( 6 - クロロベンズイミダゾール - 2 - イル ) スルホニル ] - 4 - [ [ 5  
- [ 2 - ( ハイドロキシメチル ) ピリジン - 4 - イル ] ピリミジン - 2 - イル ]  
カルボニル ] ピペラジン

4 - [ 2 - [ 4 - [ ( 5 - クロロベンズイミダゾール - 2 - イル ) スルホニル ]

ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] -2- (ハイドロキシメチル) ピリジン N-オキシド

4- [2- [4- [(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-5-イル] -2- (ハイドロキシメチル) ピリジン N-オキシド

1- [(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] -4- [[2- [2- (ハイドロキシメチル) ピリジン-4-イル] ピリミジン-5-イル] カルボニル] ピペラジン

1- [(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] -4- [[2- [2- (ハイドロキシメチル) ピリジン-4-イル] ピリミジン-5-イル] カルボニル] ピペラジン

4- [5- [4- [(5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] -2- (ハイドロキシメチル) ピリジン N-オキシド

4- [5- [4- [(6-クロロベンズイミダゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニルピリミジン-2-イル] -2- (ハイドロキシメチル) ピリジン N-オキシド

1- [(5-クロロイソインドリン-2-イル) スルホニル] -4- [4- (ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

4- [4- [[4- [(5-クロロイソインドリン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N-オキシド

1- [(5-クロロイソインドリン-2-イル) スルホニル] -4- [4- (2-メチルピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

4- [4- [[4- [(5-クロロイソインドリン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] -2-メチルピリジン N-オキシド

1 - [(5-クロロ-1-イソインドリノン-2-イル) スルホニル] - 4 -  
[4 - (ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

4 - [4 - [[4 - [(5-クロロイソインドリン-2-イル) スルホニル] ピ  
ペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N-オキシド

1 - [(5-クロロ-2-イソインドリノン-2-イル) スルホニル] - 4 -  
[4 - (2-メチルピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

4 - [4 - [[4 - [(5-クロロ-2-イソインドリノン-2-イル) スルホ  
ニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] - 2-メチルピリジン  
N-オキシド

1 - [(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-クロロイソキノリン-2-イル)  
スルホニル] - 4 - [4 - (ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

4 - [4 - [[4 - [(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-クロロイソキノリ  
ン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピ  
リジン N-オキシド

1 - [(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-クロロイソキノリン-2-イ  
ル)] - 4 - [4 - (2-メチルピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン  
4 - [4 - [[4 - [(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-クロロイソキノリ  
ン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] -  
2-メチルピリジン N-オキシド

1 - [(5-クロロ-3-ヒドロキシインドル-2-イル) スルホニル] - 4 -  
[4 - (ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

4 - [4 - [[4 - [(5-クロロ-3-ヒドロキシインドル-2-イル) スル  
ホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N-オキシ  
ド

1 - [(5-クロロ-3-ヒドロキシインドル-2-イル)] - 4 - [4 - (2  
-メチルピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

4 - [ 4 - [ [ 4 - [ ( 5 - クロロ - 3 - ヒドロキシインドール - 2 - イル ) スルホニル ] ピペラジン - 1 - イル ] カルボニル ] フェニル ] - 2 - メチルピリジン  
N-オキシド

1 - [ ( 5 - クロロ - 3 - メトキシインドール - 2 - イル ) スルホニル ] - 4 -  
[ 4 - ( ピリジン - 4 - イル ) ベンゾイル ] ピペラジン

4 - [ 4 - [ [ 4 - [ ( 5 - クロロ - 3 - メトキシインドール - 2 - イル ) スルホ  
ニル ] ピペラジン - 1 - イル ] カルボニル ] フェニル ] ピリジン N-オキシド

1 - [ ( 5 - クロロ - 3 - メトキシインドール - 2 - イル ) ] - 4 - [ 4 - ( 2 -  
メチルピリジン - 4 - イル ) ベンゾイル ] ピペラジン

4 - [ 4 - [ [ 4 - [ ( 5 - クロロ - 3 - メトキシインドール - 2 - イル ) スルホ  
ニル ] ピペラジン - 1 - イル ] カルボニル ] フェニル ] - 2 - メチルピリジン  
N-オキシド

1 - [ ( 3 - アセトキシ - 5 - クロロインドール - 2 - イル ) スルホニル ] - 4 -  
[ 4 - ( ピリジン - 4 - イル ) ベンゾイル ] ピペラジン

4 - [ 4 - [ [ 4 - [ ( 3 - アセトキシ - 5 - クロロインドール - 2 - イル ) スル  
ホニル ] ピペラジン - 1 - イル ] カルボニル ] フェニル ] ピリジン N-オキシ  
ド

1 - [ ( 3 - アセトキシ - 5 - クロロインドール - 2 - イル ) ] - 4 - [ 4 - ( 2  
- メチルピリジン - 4 - イル ) ベンゾイル ] ピペラジン

4 - [ 4 - [ [ 4 - [ ( 3 - アセトキシ - 5 - クロロインドール - 2 - イル ) スル  
ホニル ] ピペラジン - 1 - イル ] カルボニル ] フェニル ] - 2 - メチルピリジン

N-オキシド

1 - [ ( 5 - クロロ - 3 - ヒドロキシメチルインドール - 2 - イル ) スルホニル ]  
- 4 - [ 4 - ( ピリジン - 4 - イル ) ベンゾイル ] ピペラジン

4 - [ 4 - [ [ 4 - [ ( 5 - クロロ - 3 - ヒドロキシメチルインドール - 2 - イ  
ル ) スルホニル ] ピペラジン - 1 - イル ] カルボニル ] フェニル ] ピリジン N

ーオキシド

1 - [ (5 - クロロ - 3 - ヒドロキシメチルインドール - 2 - イル) ] - 4 - [ 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ベンゾイル] ピペラジン

4 - [ 4 - [ [ 4 - [ (5 - クロロ - 3 - ヒドロキシメチルインドール - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニル] フェニル] - 2 - メチルピリジン N - オキシド

1 - [ (5 - クロロ - 3 - メトキシメチルインドール - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [ 4 - (ピリジン - 4 - イル) ベンゾイル] ピペラジン

4 - [ 4 - [ [ 4 - [ (5 - クロロ - 3 - メトキシメチルインドール - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N - オキシド

1 - [ (5 - クロロ - 3 - メトキシメチルインドール - 2 - イル) ] - 4 - [ 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ベンゾイル] ピペラジン

4 - [ 4 - [ [ 4 - [ (5 - クロロ - 3 - メトキシメチルインドール - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニル] フェニル] - 2 - メチルピリジン N - オキシド

1 - [ (1 - アセチル - 5 - クロロインドール - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [ 4 - (ピリジン - 4 - イル) ベンゾイル] ピペラジン

4 - [ 4 - [ [ 4 - [ (1 - アセチル - 5 - クロロインドール - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N - オキシド

1 - [ (1 - アセチル - 5 - クロロインドール - 2 - イル) ] - 4 - [ 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ベンゾイル] ピペラジン

4 - [ 4 - [ [ 4 - [ (1 - アセチル - 5 - クロロインドール - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニル] フェニル] - 2 - メチルピリジン

N - オキシド

1 - [ (5 - クロロ - 1 - ホルミルインドール - 2 - イル) スルホニル] - 4 -

[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン  
4-[4-[4-[4-(5-クロロ-1-ホルミルインドル-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン N-オキシド  
1-[4-(5-クロロ-1-ホルミルインドル-2-イル)]-4-[4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン  
4-[4-[4-[4-(5-クロロ-1-ホルミルインドル-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]-2-メチルピリジン  
N-オキシド  
1-[4-(5-クロロイソインドリン-2-イル)スルホニル]-4-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボキシ]ピペラジン  
4-[2-[4-[4-(5-クロロイソインドリン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド  
1-[4-(5-クロロイソインドリン-2-イル)スルホニル]-4-[5-(2-メチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボキシ]ピペラジン  
4-[2-[4-[4-(5-クロロイソインドリン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]-2-メチルピリジン N-オキシド  
1-[4-(5-クロロ-1-イソインドリノン-2-イル)スルホニル]-4-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボキシ]ピペラジン  
4-[2-[4-[4-(5-クロロイソインドリン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド  
1-[4-(5-クロロ-2-イソインドリノン-2-イル)スルホニル]-4-

－ [[5－(2－メチルピリジン－4－イル) ピリミジン－2－イル] カルボキシ] ピペラジン

4－[2－[[4－[(5－クロロ－2－イソインドリノン－2－イル) スルホニル] ピペラジン－1－イル] カルボニル] ピリミジン－5－イル]－2－メチルピリジン N－オキシド

1－[(1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－5－クロロイソキノリン－2－イル) スルホニル]－4－[[5－(ピリジン－4－イル) ピリミジン－2－イル] カルボキシ] ピペラジン

4－[2－[[4－[(1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－5－クロロイソキノリン－2－イル) スルホニル] ピペラジン－1－イル] カルボニル] ピリミジン－5－イル] ピリジン N－オキシド

1－[(1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－5－クロロイソキノリン－2－イル)]－4－[[5－(2－メチルピリジン－4－イル) ピリミジン－2－イル] カルボキシ] ピペラジン

4－[2－[[4－[(1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－5－クロロイソキノリン－2－イル) スルホニル] ピペラジン－1－イル] カルボニル] ピリミジン－5－イル]－2－メチルピリジン N－オキシド

1－[(5－クロロ－3－ヒドロキシインドール－2－イル) スルホニル]－4－[[5－(ピリジン－4－イル) ピリミジン－2－イル] カルボキシ] ピペラジン

4－[2－[[4－[(5－クロロ－3－ヒドロキシインドール－2－イル) スルホニル] ピペラジン－1－イル] カルボニル] ピリミジン－5－イル] ピリジン N－オキシド

1－[(5－クロロ－3－ヒドロキシインドール－2－イル)]－4－[[5－(2－メチルピリジン－4－イル) ピリミジン－2－イル] カルボキシ] ピペラジン



4 - [2 - [ [4 - [ (5 - クロロ - 3 - ヒドロキシインドール - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - メチルピリジン N-オキシド

1 - [ (5 - クロロ - 3 - メトキシインドール - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [ [5 - (ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル] カルボキシ] ピペラジン

4 - [2 - [ [4 - [ (5 - クロロ - 3 - メトキシインドール - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニル] ピリミジン - 5 - イル] ピリジン N-オキシド

1 - [ (5 - クロロ - 3 - メトキシインドール - 2 - イル) ] - 4 - [ [5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル] カルボキシ] ピペラジン  
4 - [2 - [ [4 - [ (5 - クロロ - 3 - メトキシインドール - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - メチルピリジン N-オキシド

1 - [ (3 - アセトキシ - 5 - クロロインドール - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [ [5 - (ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル] カルボキシ] ピペラジン

4 - [2 - [ [4 - [ (3 - アセトキシ - 5 - クロロインドール - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニル] ピリミジン - 5 - イル] ピリジン N-オキシド

1 - [ (3 - アセトキシ - 5 - クロロインドール - 2 - イル) ] - 4 - [ [5 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル] カルボキシ] ピペラジン

4 - [2 - [ [4 - [ (3 - アセトキシ - 5 - クロロインドール - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニル] ピリミジン - 5 - イル] - 2 - メチルピリジン N-オキシド

1 - [(5-クロロ-3-ヒドロキシメチルインドール-2-イル) スルホニル] - 4 -  
- 4 - [[5 - (ピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボキシ] ピ  
ペラジン

4 - [2 - [[4 - [(5-クロロ-3-ヒドロキシメチルインドール-2-イ  
ル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-5-イル]  
ピリジン N-オキシド

1 - [(5-クロロ-3-ヒドロキシメチルインドール-2-イル)] - 4 -  
[[5 - (2-メチルピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボキ  
シ] ピペラジン

4 - [2 - [[4 - [(5-クロロ-3-ヒドロキシメチルインドール-2-イ  
ル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-5-イル]  
- 2-メチルピリジン N-オキシド

1 - [(5-クロロ-3-メトキシメチルインドール-2-イル) スルホニル] -  
4 - [[5 - (ピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボキシ] ピペ  
ラジン

4 - [2 - [[4 - [(5-クロロ-3-メトキシメチルインドール-2-イル)  
スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-5-イル] ピリ  
ジン N-オキシド

1 - [(5-クロロ-3-メトキシメチルインドール-2-イル)] - 4 - [[5  
- (2-メチルピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボキシ] ピペ  
ラジン

4 - [2 - [[4 - [(5-クロロ-3-メトキシメチルインドール-2-イル)  
スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-5-イル] - 2  
-メチルピリジン N-オキシド

1 - [(1-アセチル-5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 4 -  
[[5 - (ピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] カルボキシ] ピペラジ

ン

4 - [ 2 - [ [ 4 - [ ( 1 - アセチル - 5 - クロロインドール - 2 - イル ) スルホ  
ニル ] ピペラジン - 1 - イル ] カルボニル ] ピリミジン - 5 - イル ] ピリジン  
N - オキシド

1 - [ ( 1 - アセチル - 5 - クロロインドール - 2 - イル ) ] - 4 - [ [ 5 - ( 2  
- メチルピリジン - 4 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ] カルボキシ ] ピペラジン  
4 - [ 2 - [ [ 4 - [ ( 1 - アセチル - 5 - クロロインドール - 2 - イル ) スルホ  
ニル ] ピペラジン - 1 - イル ] カルボニル ] ピリミジン - 5 - イル ] - 2 - メチ  
ルピリジン N - オキシド

1 - [ ( 5 - クロロ - 1 - ホルミルインドール - 2 - イル ) スルホニル ] - 4 -  
[ [ 5 - ( ピリジン - 4 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ] カルボキシ ] ピペラジ  
ン

4 - [ 2 - [ [ 4 - [ ( 5 - クロロ - 1 - ホルミルインドール - 2 - イル ) スルホ  
ニル ] ピペラジン - 1 - イル ] カルボニル ] ピリミジン - 5 - イル ] ピリジン  
N - オキシド

1 - [ ( 5 - クロロ - 1 - ホルミルインドール - 2 - イル ) ] - 4 - [ [ 5 - ( 2  
- メチルピリジン - 4 - イル ) ピリミジン - 2 - イル ] カルボキシ ] ピペラジン  
4 - [ 2 - [ [ 4 - [ ( 5 - クロロ - 1 - ホルミルインドール - 2 - イル ) スルホ  
ニル ] ピペラジン - 1 - イル ] カルボニル ] ピリミジン - 5 - イル ] - 2 - メチ  
ルピリジン N - オキシド

2, 6 - ビス [ ( N - メチルカルバモイル ) メチル ] - 4 - [ ( 6 - クロロナフ  
タレン - 2 - イル ) スルホニル ] - 1 - [ 5 - ( ピリジン - 4 - イル ) ピリミジ  
ン - 2 - イル ] ピペラジン

2, 6 - ビス [ ( N, N - ジメチルカルバモイル ) メチル ] - 4 - [ ( 6 - クロ  
ロナフタレン - 2 - イル ) スルホニル ] - 1 - [ 5 - ( ピリジン - 4 - イル ) ピ  
リミジン - 2 - イル ] ピペラジン

2, 6-ビス [(モルホリン-4-イル) カルボニルメチル] -4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1- [5-(ピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] ピペラジン

2, 6-ビス (ヒドロキシエチル) -4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1- [5-(ピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] ピペラジン

1- [(4-クロロ-2-ヒドロキシスチリル) スルホニル] -4- [5-(ピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] ピペラジン

2, 6-ビス [(N-メチルカルバモイル) メチル] -4- [(4-クロロ-2-ヒドロキシスチリル) スルホニル] -1- [5-(ピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] ピペラジン

2, 6-ビス [(N, N-ジメチルカルバモイル) メチル] -4- [(4-クロロ-2-ヒドロキシスチリル) スルホニル] -1- [5-(ピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] ピペラジン

2, 6-ビス [(モルホリン-4-イル) カルボニルメチル] -4- [(4-クロロ-2-ヒドロキシスチリル) スルホニル] -1- [5-(ピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] ピペラジン

2, 6-ビス (ヒドロキシエチル) -4- [(4-クロロ-2-ヒドロキシスチリル) スルホニル] -1- [5-(ピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] ピペラジン

2, 6-ビス [(N-メチルカルバモイル) メチル] -4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [5-(ピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] ピペラジン

2, 6-ビス [(N, N-ジメチルカルバモイル) メチル] -4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [5-(ピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] ピペラジン

2, 6-ビス [(モルホリン-4-イル) カルボニルメチル] -4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [5-(ピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] ピペラジン

2, 6-ビス (ヒドロキシエチル) -4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [5-(ピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] ピペラジン

2, 6-ビス [(N-メチルカルバモイル) メチル] -4- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -1- [5-(ピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] ピペラジン

2, 6-ビス [(N, N-ジメチルカルバモイル) メチル] -4- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -1- [5-(ピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] ピペラジン

2, 6-ビス [(モルホリン-4-イル) カルボニルメチル] -4- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -1- [5-(ピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] ピペラジン

2, 6-ビス (ヒドロキシエチル) -4- [(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -1- [5-(ピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル] ピペラジン

4-[5-[ [2, 6-ビス (カルバモイルメチル) -4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド

4-[5-[ [2, 6-ビス [(N-メチルカルバモイル) メチル] -4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド

4-[5-[ [2, 6-ビス [(N, N-ジメチルカルバモイル) メチル] -4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル) ピペラジン-1-イル] カル

ボニル] ピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド

4-[5-[ [2, 6-ビス [(モルホリン-4-イル) カルボニルメチル] -  
4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル) ピペラジン-1-イル] カ  
ルボニル] ピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド

4-[5-[ [2, 6-ビス (ヒドロキシエチル) -4-(6-クロロナフタレ  
ン-2-イルスルホニル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-2  
-イル] ピリジン N-オキシド

4-[5-[ [4-[ (4-クロロ-2-ヒドロキシスチリル) スルホニル] ピ  
ペラジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキ  
シド

4-[5-[ [2, 6-ビス (カルバモイルメチル) -4-[ (4-クロロ-2  
-ヒドロキシスチリル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピリ  
ミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド

4-[5-[ [2, 6-ビス [(N-メチルカルバモイル) メチル] -4-  
[ (4-クロロ-2-ヒドロキシスチリル) スルホニル] ピペラジン-1-イ  
ル] カルボニル] ピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド

4-[5-[ [2, 6-ビス [(N, N-ジメチルカルバモイル) メチル] -4  
-[ (4-クロロ-2-ヒドロキシスチリル) スルホニル] ピペラジン-1-イ  
ル] カルボニル] ピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド

4-[5-[ [2, 6-ビス [(モルホリン-4-イル) カルボニルメチル] -  
4-[ (4-クロロ-2-ヒドロキシスチリル) スルホニル] ピペラジン-1-  
イル] カルボニル] ピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド

4-[5-[ [2, 6-ビス (ヒドロキシエチル) -4-[ (4-クロロ-2-  
ヒドロキシスチリル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピリミ  
ジン-2-イル] ピリジン N-オキシド

4-[5-[ [2, 6-ビス (カルバモイルメチル) -4-(5-クロロインド

ール-2-イルスルホニル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド

4-[5-[ [2, 6-ビス [(N-メチルカルバモイル) メチル] -4-(5-クロロインドール-2-イルスルホニル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド

4-[5-[ [2, 6-ビス [(N, N-ジメチルカルバモイル) メチル] -4-(5-クロロインドール-2-イルスルホニル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド

4-[5-[ [2, 6-ビス [(モルホリン-4-イル) カルボニルメチル] -4-(5-クロロインドール-2-イルスルホニル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド

4-[5-[ [2, 6-ビス (ヒドロキシエチル) -4-(5-クロロインドール-2-イルスルホニル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド

4-[5-[ [2, 6-ビス (カルバモイルメチル) -4-(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イルスルホニル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド

4-[5-[ [2, 6-ビス [(N-メチルカルバモイル) メチル] -4-(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イルスルホニル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド

4-[5-[ [2, 6-ビス [(N, N-ジメチルカルバモイル) メチル] -4-(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イルスルホニル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド

4-[5-[ [2, 6-ビス [(モルホリン-4-イル) カルボニルメチル] -4-(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イルスルホニル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] ピリミジン-2-イル] ピリジン N-オキシド

4 - [5 - [[2, 6 - ビス (ヒドロキシエチル) - 4 - (6 - クロロベンゾ  
[b] チエン - 2 - イルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル] ピリ  
ミジン - 2 - イル] ピリジン N - オキシド

1 - [(4 - クロロ - 2 - ヒドロキシスチリル) スルホニル] - 4 - [5 - (2  
- ヒドロキシメチル - ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル] ピペラジン  
1 - [(4 - クロロ - 2 - ヒドロキシスチリル) スルホニル] - 4 - [5 - (2  
- ジメチルアミノメチル - ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル] ピペラ  
ジン

1 - [(4 - クロロ - 2 - ヒドロキシスチリル) スルホニル] - 4 - [5 - (2  
- カルバモイルピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル] ピペラジン

1 - [(4 - クロロ - 2 - ヒドロキシスチリル) スルホニル] - 4 - [4 - (2  
- ヒドロキシメチル - ピリジン - 4 - イル) ベンゾイル] ピペラジン

1 - [(4 - クロロ - 2 - ヒドロキシスチリル) スルホニル] - 4 - [4 - (2  
- ジメチルアミノメチル - ピリジン - 4 - イル) ベンゾイル] ピペラジン

1 - [(4 - クロロ - 2 - ヒドロキシスチリル) スルホニル] - 4 - [4 - (2  
- カルバモイルピリジン - 4 - イル) ベンゾイル] ピペラジン

4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 2 - [(N - メチル  
カルバモイル) メチル] - 1 - [5 - (ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 -  
イル] ピペラジン

4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 2 - [(N, N - ジ  
メチルカルバモイル) メチル] - 1 - [5 - (ピリジン - 4 - イル) ピリミジン  
- 2 - イル] ピペラジン

4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 2 - [(モルホリン  
- 4 - イル) カルボニルメチル] - 1 - [5 - (ピリジン - 4 - イル) ピリミジ  
ン - 2 - イル] ピペラジン

4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 2 - ヒドロキシエチ



ル-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン  
3-[ (6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-7-ヒドロキシ-9  
-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]-3, 9-ジアザビシクロ [3,  
3, 1] ノナン  
4-[4-[ [ [3-[ (6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-7  
-ヒドロキシ-3, 9-ジアザビシクロ [3, 3, 1] ノナン]-9-イル] カ  
ルボニル] フェニル] ピリジン N-オキシド  
3-[ (5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-7-ヒドロキシ-9  
-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]-3, 9-ジアザビシクロ [3,  
3, 1] ノナン  
4-[4-[ [ [3-[ (5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-7  
-ヒドロキシ-3, 9-ジアザビシクロ [3, 3, 1] ノナン]-9-イル] カ  
ルボニル] フェニル] ピリジン N-オキシド  
3-[ (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル)スルホニル]-7-ヒドロ  
キシ-9-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]-3, 9-ジアザビシク  
ロ [3, 3, 1] ノナン  
4-[4-[ [ [3-[ (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル)スルホニ  
ル]-7-ヒドロキシ-3, 9-ジアザビシクロ [3, 3, 1] ノナン]-9-  
イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N-オキシド  
3-[ (6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-7-ヒドロキシ-9  
-[ [5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]-3,  
9-ジアザビシクロ [3, 3, 1] ノナン  
4-[2-[3-[ (6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-7-ヒ  
ドロキシ-3, 9-ジアザビシクロ [3, 3, 1] ノナン8-イル]カルボニル  
ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド  
3-[ (6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-7-メチルアミノ-

9-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]-3, 9-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン

4-[4-[ [3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-7-メチルアミノ-3, 9-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン]-9-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン N-オキシド

3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-7-ジメチルアミノ-9-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]-3, 9-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン

4-[4-[ [3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-7-ジメチルアミノ-3, 9-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン]-9-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン N-オキシド

3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-7-ピペリジノ-9-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]-3, 9-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン

4-[4-[ [3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-7-ピペリジノ-3, 9-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン]-9-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン N-オキシド

3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-7-モルホリノ-9-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]-3, 9-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン

4-[4-[ [3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-7-モルホリノ-3, 9-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン]-9-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン N-オキシド

3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-9-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]-3, 9-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン

- 4 - [4 - [[ [3 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 7 - (4-メチルピペラジン-1-イル) - 3, 9-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン] - 9-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N-オキシド
- 1 - [[ (6RS) - 6-アミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] カルボニル] - 4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン
- 1 - [[ (6RS) - 6-アミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] メチル] - 4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン
- 1 - [[ (2RS) - 6-アミノメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] メチル] - 4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン
- 1 - [[ (2RS) - 6-アミノメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] カルボニル] - 4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン
- 1 - [(7-アミノメチルナフタレン-2-イル) カルボニル] - 4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン
- 1 - [(7-アミノメチルナフタレン-2-イル) メチル] - 4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン
- 1 - [(6-アミノメチルナフタレン-2-イル) カルボニル] - 4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン
- 1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [(イソキノリン-7-イル) カルボニル] ピペラジン
- 1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [(キノリル-2-イル) カルボニル] ピペラジン
- 1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [(4-ヒドロ

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 2-エトキシカルボニル-1 - [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2-カルボキシ-4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 1 - [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [(5-アミノヒドロキシイミノメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルバモイル] ピペラジン

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [N-メチル-N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルバモイル] ピペラジン

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[5-(1-ピロリン-2-イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [(6-アミノヒドロキシイミノメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-

c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1- [(6-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [[6-(1-ピロリン-2-イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [(6-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2- [[4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] -6, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジニウム 沃化物

2- [[4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] -6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン N-オキシド

2-カルバモイル-4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1- [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2-カルバモイル-4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [[6-(2-

ヒドロキシエチル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[6-(ピリジン-2-イル) メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[6-(ピリジン-3-イル) メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [[6-(ピリジン-4-イル) メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1 - [(E) - 4-クロロスチリルスルホニル] - 4 - [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1 - [(E) - 4-クロロスチリルスルホニル] - 4 - [6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

(3S) - 3 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホンアミド] - 1 - [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) メチル] ピロリジン

(3S) - 3 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホンアミド] - 1 - [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピロリジン

(3S) - 1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 3 - [[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) メチル] アミノ] ピロリジン

(3S) - 3 - [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニルアミノ] - 1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピロリジン

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ホモピペラジン

4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホンアミド] - 1 - [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペリジン

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [(6-アミノヒドロキシイミノメチルベンゾフラン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [(5-アミノヒドロキシイミノメチルベンゾチオフェン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) カルボニル] ピペラジン

6 - [[4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] - 2, 2-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニウム 沃化物

1 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 4 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - (N-メチルカルバモイル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[[ (ピペリジン-1-イル)カルボニル]メチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[[N-(2-メトキシベンジル)]カルバモイル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[[N-(2-メトキシエチル)]カルバモイル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-カルボン酸

N'-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル)カルボニル]ヒドラジノ酢酸

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[[N-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)]カルバモイル]ピペラジン

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-ヒドロオキサム酸

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[[N-(2-



[5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
1-[(5-クロロベンゾ [b] フラン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
1-[(6-クロロベンゾ [b] フラン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
1-[(5-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-2-

イル) カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [(5-エチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [(1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [(1, 5-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ [2, 3-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [(3-ヒドロキシ-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ [2, 3-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [(5-メチル-3-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - (N-メチルカルバモイル) - 1 - [(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2, 6-ビス (カルバモイルメチル) - 4 - [(5-クロロインドール-2-イ

ル) スルホニル] - 1 - [(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ  
チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

cis-2, 6-ビス (カルバモイルメチル) - 4 - [(5-クロロインドール  
-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テト  
ラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
4 - [(5-クロロイソインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - (N-メチ  
ルカルバモイル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾ  
ロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2 - [4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1  
-イル] カルボニル] - 6-メチルチアゾロ [5, 4-c] ピリジニウム 沃化  
物

4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 2 - [(N-メチ  
ル) カルバモイル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチア  
ゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル  
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)  
カルボニル] - 2 - [[ (モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] ピペラ  
ジン

N- [[4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6  
-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2  
-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] カルボニル] グリシン エチルエ  
ステル

4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル  
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)  
カルボニル] - 2 - [N- (モルホリン-4-イル) カルバモイル] ピペラジン  
N' - [[4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 1 -

[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]カルボニル]ヒドラジノ酢酸 エチルエステル

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]カルバモイル]ピペラジン

4-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]カルボニル]モルホリン

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(エトキシカルボニル)-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]酢酸 メチルエステル

2-[[N-(tert-ブトキシ)アミノ]カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]アセトアミド

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[(N-イソプロピル)カルバモイル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

ヒドロキシベンジル) ] カルバモイル] - 1 - [ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1 - [ (6-プロモナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1 - [ (7-アミジノナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1 - [ (6-アミジノナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1 - [ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [ [7- [N- (メトキシカルボニル) アミジノ] ナフタレン-2-イル] スルホニル] ピペラジン

1 - [ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [ [6- [N- (メトキシカルボニル) アミジノ] ナフタレン-2-イル] スルホニル] ピペラジン

1 - [ (7- [ (アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1 - [ (6- [ (アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1 - [ (6-エチルナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル

ル) カルボニル] ピペラジン

1 - [(5-ブロモインドール-2-イル) スルホニル] - 4 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)

カルボニル] ピペラジン

1 - [(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] - 4 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)

カルボニル] ピペラジン

1 - [(5-アミジノインドール-2-イル) スルホニル] - 4 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)

カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-アミジノインドール-2-イル) スルホニル] - 4 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)

カルボニル] ピペラジン

1 - [[5 - [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] インドール-2-イル) スルホニル] - 4 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1 - [[6 - [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] インドール-2-イル) スルホニル] - 4 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [[5 - (N-メトキシカルボニルアミジノ) インドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [[6 - [N - (メトキシカルボニル) アミジノ] インドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

1 - [(5-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 4 -

[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(6-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[[5-[(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ベンゾ [b] チエン-2-イル] スルホニル] -4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[[6-[(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ベンゾ [b] チエン-2-イル] スルホニル] -4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4-[[5-[N-(メトキシカルボニル) アミジノ] ベンゾ [b] チエン-2-イル] スルホニル] ピペラジン

1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4-[[6-[N-(メトキシカルボニル) アミジノ] ベンゾ [b] チエン-2-イル] スルホニル] ピペラジン

4-[(5-アミジノイソインドール-2-イル) スルホニル] -1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[[5-[(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] イソインドール-2-イル] スルホニル] -1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[[5-[N-(メトキシカルボニル) アミジノ] イソインドール-2-イル] スルホニル] -1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-6-メチルチアゾロ[5, 4-c]ピリジニウム 沃化物

2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-6-メチルチアゾロ[5, 4-c]ピリジニウム 沃化物

2-[[4-[(5-ブロモインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-6-メチルチアゾロ[5, 4-c]ピリジニウム 沃化物

2-[[4-[(5-エチルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-6-メチルチアゾロ[5, 4-c]ピリジニウム 沃化物

2-[[2-(カルバモイル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-6-メチルチアゾロ[5, 4-c]ピリジニウム 沃化物

2-[[2-(カルバモイルメチル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-6-メチルチアゾロ[5, 4-c]ピリジニウム 沃化物

2-[[2, 6-ビス(カルバモイルメチル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-6-メチルチアゾロ[5, 4-c]ピリジニウム 沃化物

2-[[2-[[[(テトラゾール-5-イルメチル)アミノ]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-6-メチルチアゾロ[5, 4-c]ピリジニウム 沃化物

2-[[2-[2-(テトラゾール-5-イル)エチル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-6



－メチルチアゾロ [5, 4－c] ピリジニウム 沃化物

2－[[2－[(モルホリン－4－イルカルボニル)メチル]－4－[(5－クロロインドール－2－イル)スルホニル]ピペラジーン－1－イル]カルボニル]

－6－メチルチアゾロ [5, 4－c] ピリジニウム 沃化物

4－[(5－クロロインドール－2－イル)スルホニル]－2－(カルバモイルメチル)－1－[(6－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－イル)カルボニル]ピペラジン

4－[(5－クロロインドール－2－イル)スルホニル]－1－[(6－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－イル)カルボニル]－2－(N, N－ジメチルカルバモイルメチル)ピペラジン

4－[(5－クロロインドール－2－イル)スルホニル]－1－[(6－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－イル)カルボニル]－2－[[ (テトラゾール－5－イル)アミノ]カルボニル]ピペラジン

4－[(5－クロロインドール－2－イル)スルホニル]－1－[(6－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－イル)カルボニル]－2－[[ (テトラゾール－5－イルメチル)アミノ]カルボニル]ピペラジン

4－[(5－クロロインドール－2－イル)スルホニル]－1－[(6－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－イル)カルボニル]－2－[[ (テトラゾール－5－イルアミノ)カルボニル]メチル]ピペラジン

4－[(5－クロロインドール－2－イル)スルホニル]－1－[(6－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－イル)カルボニル]－2－[[[ (テトラゾール－5－イルメチル)アミノ]カルボニル]メチル]ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - (テトラゾール-5-イルメチル) ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [2 - (テトラゾール-5-イル) エチル] ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - (N-メチルカルバモイルメチル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - [(モルホリン-4-イルカルボニル) メチル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - [(モルホリン-4-イルカルボニル) メチル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [(5-エチニルイソインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - (N-メチルカルバモイル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [(5-クロロイソインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - (N-メチルカルバモイル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2 - (カルバモイルメチル) - 4 - [(5-クロロイソインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2 - (カルバモイルメチル) - 4 - [(5-エチニルイソインドール-2-イ

ル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾ  
ロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [(5-クロロイソインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - (N-メチ  
ルカルバモイルメチル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ  
チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [(5-クロロイソインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メ  
チル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イ  
ル) カルボニル] - 2 - (N, N-ジメチルカルバモイルメチル) ピペラジン

4 - [(5-クロロイソインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メ  
チル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イ  
ル) カルボニル] - 2 - [(モルホリン-4-イルカルボニル) メチル] ピペ  
ラジン

4 - [(5-ブロモイソインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メ  
チル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イ  
ル) カルボニル] - 2 - (モルホリノカルボニルメチル) ピペラジン

4 - [(5-エチニルイソインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-  
メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-  
イル) カルボニル] - 2 - [(モルホリン-4-イルカルボニル) メチル] ピ  
ペラジン

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [(5-メチル  
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [4, 5-c] ピリジン-2-イ  
ル) カルボニル] ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - (N-メチルカ  
ルバモイル) - 1 - [(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチア  
ゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - (N-メチルカ

ルバモイルメチル) - 1 - [(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ  
チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - (モルホリノ  
カルボニルメチル) - 1 - [(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ  
チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
4 - [(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - (モルホリノ  
カルボニルメチル) - 1 - [(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ  
チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
4 - [(5-ブromoインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - (モルホリノ  
カルボニルメチル) - 1 - [(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ  
チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
2, 6-ビス (カルバモイルメチル) - 4 - [(5-クロロインドール-2-イル)  
スルホニル] - 1 - [(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ  
チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
4 - [(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - (N-メチル  
カルバモイル) - 1 - [(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチ  
アゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
2, 6-ビス (カルバモイルメチル) - 1 - [(6, 7-ジメチル-4, 5, 6,  
7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -  
4 - [(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン  
4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - [[ (エトキシ  
カルボニルメチル) アミノカルボニル] メチル] - 1 - [(6, 7-ジメチル-  
4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カ  
ルボニル] ピペラジン  
4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - [[ (エトキシ  
カルボニルメチル) アミノカルボニル] メチル] - 1 - [(6-メチル-4, 5,

6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -2- [ [(カルボキシメチル) アミノカルボニル] メチル] -1- [(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -2- [ [(カルボキシメチル) アミノカルボニル] メチル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- [ [ [(テトラゾール-5-イル) メチル] アミノカルボニル] メチル] ピペラジン

4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- [ [ [ [(テトラゾール-5-イル) メチル] アミノカルボニル] メチル] ピペラジン

4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- [(テトラゾール-5-イル) メチル] ピペラジン

4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- [(テトラゾール-5-イル) メチル] ピペラジン

4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-

イル) カルボニル] - 2 - [2 - (テトラゾール-5-イル) エチル] ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [2 - (テトラゾール-5-イル) エチル] ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [(2-オキソピロリジン-1-イル) メチル] ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [(2-オキソピロリジン-1-イル) メチル] ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [2 - (2-オキソピロリジン-1-イル) エチル] ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [2 - (2-オキソピロリジン-1-イル) エチル] ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - [(4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル) メチル] - 1 - [(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - [(4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル) メチル] - 1 - [(6-メチル-4,

5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -2- [2-(4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル) エチル] -1- [(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -2- [2-(4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル) エチル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- [(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) メチル] ピペラジン

4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- [(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) メチル] ピペラジン

4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- [2-(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) エチル] ピペラジン

4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- [2-(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) エチル] ピペラジン

2, 6-ビス [2-(4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル) エチル] -4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2, 6-ビス [2-(2-オキソピロリジン-1-イル) エチル] -4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2, 6-ビス [2-(テトラゾール-5-イル) エチル] -4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2, 6-ビス [(テトラゾール-5-イル) メチル] -4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2, 6-ビス [(N-メチルカルバモイル) メチル] -4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2, 6-ビス [(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) メチル] -4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2, 6-ビス [2-(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) エチル] -4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(6, 7-ジメチル



ル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4- [(7-アミノナフタレン-2-イル) スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-カルボン酸

4- [(6-アミノナフタレン-2-イル) スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-カルボン酸

1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4- [[7- [N- (メトキシカルボニル) アミノ] ナフタレン-2-イル] スルホニル] ピペラジン-2-カルボン酸

1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4- [[6- [N- (メトキシカルボニル) アミノ] ナフタレン-2-イル] スルホニル] ピペラジン-2-カルボン酸

4- [(7- [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ナフタレン-2-イル) スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-カルボン酸

4- [(6- [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ナフタレン-2-イル) スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-カルボン酸

4- [(5-アミノインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-カルボン酸

4- [(6-アミノインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(6-メチ

ル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-カルボン酸

4- [[5- [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] インドール-2-イル] スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-カルボン酸

4- [[6- [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] インドール-2-イル] スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-カルボン酸

1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4- [[5- [N-(メトキシカルボニル) アミジノ] インドール-2-イル] スルホニル] ピペラジン-2-カルボン酸

1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4- [[6- [N-(メトキシカルボニル) アミジノ] インドール-2-イル] スルホニル] ピペラジン-2-カルボン酸

4- [(5-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-カルボン酸

4- [(6-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-カルボン酸

1- [[5- [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ベンゾ [b] チエン-2-イル] スルホニル] -4- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-カルボン酸

4-[[6-[(アミノ)(ヒドロキシイミノ)メチル]ベンゾ[b]チエン-2-イル]スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-カルボン酸

1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[[5-[N-(メトキシカルボニル)アミジノ]ベンゾ[b]チエン-2-イル]スルホニル]ピペラジン-2-カルボン酸

1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[[6-(N-メトキシカルボニルアミジノ)ベンゾ[b]チエン-2-イル]スルホニル]ピペラジン-2-カルボン酸

4-[(5-アミジノイソインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-カルボン酸

4-[[5-[(アミノ)(ヒドロキシイミノ)メチル]イソインドール-2-イル]スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-カルボン酸

1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[[5-[N-(メトキシカルボニル)アミジノ]イソインドール-2-イル]スルホニル]ピペラジン-2-カルボン酸

4-[(7-アミジノナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(エトキシカルボニル)-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

4 - [(6-アミジノナフタレン-2-イル) スルホニル] - 2 - (エトキシカルボニル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2 - (エトキシカルボニル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] 4 - [[7-[N-(メトキシカルボニル) アミジノ] ナフタレン-2-イル] スルホニル] ピペラジン

2 - (エトキシカルボニル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [[6-[N-(メトキシカルボニル) アミジノ] ナフタレン-2-イル] スルホニル] ピペラジン

4 - [(7-[ (アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ナフタレン-2-イル) スルホニル] - 2 - (エトキシカルボニル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [(6-[ (アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ナフタレン-2-イル) スルホニル] - 2 - (エトキシカルボニル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [(5-アミジノインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - (エトキシカルボニル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [(6-アミジノインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - (エトキシカルボニル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [[5-[ (アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] インドール-2-

イル] スルホニル] - 2 - (エトキシカルボニル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [[6 - [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] インドール-2-イル] スルホニル] - 2 - (エトキシカルボニル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2 - (エトキシカルボニル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [[5 - [N - (メトキシカルボニル) アミジノ] インドール-2-イル] スルホニル] ピペラジン

2 - (エトキシカルボニル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [[6 - [N - (メトキシカルボニル) アミジノ] インドール-2-イル] スルホニル] ピペラジン

4 - [(5-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 2 - (エトキシカルボニル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [(6-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 2 - (エトキシカルボニル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [[5 - [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ベンゾ [b] チエン-2-イル] スルホニル] - 2 - (エトキシカルボニル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [[6 - [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ベンゾ [b] チエン-

2-イル] スルホニル] - 2 - (エトキシカルボニル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2 - (エトキシカルボニル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [[5-[N-(メトキシカルボニル) アミジノ] ベンゾ [b] チエン-2-イル] スルホニル] ピペラジン

2 - (エトキシカルボニル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [[6-[N-(メトキシカルボニル) アミジノ] ベンゾ [b] チエン-2-イル] スルホニル] ピペラジン

4 - [(5-アミジノイソインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - (エトキシカルボニル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [[5-[ (アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] イソインドール-2-イル] スルホニル] - 2 - (エトキシカルボニル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2 - (エトキシカルボニル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [[5-[N-(メトキシカルボニル) アミジノ] イソインドール-2-イル] スルホニル] ピペラジン

4 - [(7-アミジノナフタレン-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [(テトラゾール-5-イル) メチル] ピペラジン

4 - [(6-アミジノナフタレン-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチ

ル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- [(テトラゾール-5-イル) メチル] ピペラジン  
1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4- [[6-[N-(メトキシカルボニル) アミジノ] ナフタレン-2-イル] スルホニル] -2- [(テトラゾール-5-イル) メチル] ピペラジン

4- [(6-[(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ナフタレン-2-イル) スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- [(テトラゾール-5-イル) メチル] ピペラジン

4- [(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- [(テトラゾール-5-イル) メチル] ピペラジン

4- [(5-アミジノインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- [(テトラゾール-5-イル) メチル] ピペラジン

4- [(6-アミジノインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- [(テトラゾール-5-イル) メチル] ピペラジン

4- [[5-[(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] インドール-2-イル] スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- [(テトラゾール-5-イル) メチル] ピペラジン

4- [[6-[(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] インドール-2-イル] スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- [(テトラゾール-

5-イル) メチル] ピペラジン

1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4- [[5-(N-メトキシカルボニルアミジノ) インドール-2-イル] スルホニル] -2- [(テトラゾール-5-イル) メチル] ピペラジン

1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4- [[6-[N-(メトキシカルボニル) アミジノ] インドール-2-イル] スルホニル] -2- [(テトラゾール-5-イル) メチル] ピペラジン

4- [(5-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -4- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- [(テトラゾール-5-イル) メチル] ピペラジン

4- [[5-[(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ベンゾ [b] チエン-2-イル] スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- [(テトラゾール-5-イル) メチル] ピペラジン

1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4- [[5-[N-(メトキシカルボニル) アミジノ] ベンゾ [b] チエン-2-イル] スルホニル] -2- [(テトラゾール-5-イル) メチル] ピペラジン

4- [(5-アミジノイソインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- [(テトラゾール-5-イル) メチル] ピペラジン

4- [[5-[(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] イソインドール-2-イル] スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチア



ゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [(テトラゾール-5-イル) メチル] ピペラジン

4 - [[5 - [N - (メトキシカルボニル) アミジノ] イソインドール-2-イル] スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [(テトラゾール-5-イル) メチル] ピペラジン

2 - [[4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 2 - [(テトラゾール-5-イル) メチル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] - 6-メチルチアゾロ [5, 4-c] ピリジニウム 沃化物

2 - [[4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - [(テトラゾール-5-イル) メチル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] - 6-メチルチアゾロ [5, 4-c] ピリジニウム 沃化物

4 - [(7-アミジノナフタレン-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [2 - (テトラゾール-5-イル) エチル] ピペラジン

4 - [(6-アミジノナフタレン-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [2 - (テトラゾール-5-イル) エチル] ピペラジン

1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [[6 - [N - (メトキシカルボニル) アミジノ] ナフタレン-2-イル] スルホニル] - 2 - [2 - (テトラゾール-5-イル) エチル] ピペラジン

4 - [(6 - [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ナフタレン-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチア

ゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [2 - (テトラゾール-5-イル) エチル] ピペラジン

4 - [(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [2 - (テトラゾール-5-イル) エチル] ピペラジン

4 - [(5-アミジノインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [2 - (テトラゾール-5-イル) エチル] ピペラジン

4 - [(6-アミジノインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [2 - (テトラゾール-5-イル) エチル] ピペラジン

4 - [[5 - [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] インドール-2-イル] スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [2 - (テトラゾール-5-イル) エチル] ピペラジン

4 - [[6 - [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] インドール-2-イル] スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [2 - (テトラゾール-5-イル) エチル] ピペラジン

1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [[5 - (N-メトキシカルボニルアミジノ) インドール-2-イル] スルホニル] - 2 - [2 - (テトラゾール-5-イル) エチル] ピペラジン

1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [[6-[N-(メトキシカルボニル) アミジノ] インドール-2-イル] スルホニル] - 2 - [2-(テトラゾール-5-イル) エチル] ピペラジン

4 - [(5-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [2-(テトラゾール-5-イル) エチル] ピペラジン

4 - [[5-[(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ベンゾ [b] チエン-2-イル] スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [2-(テトラゾール-5-イル) エチル] ピペラジン

1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [[5-[N-(メトキシカルボニル) アミジノ] ベンゾ [b] チエン-2-イル] スルホニル] - 2 - [2-(テトラゾール-5-イル) エチル] ピペラジン

4 - [(5-アミジノイソインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [2-(テトラゾール-5-イル) エチル] ピペラジン

4 - [[5-[(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] イソインドール-2-イル] スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [2-(テトラゾール-5-イル) エチル] ピペラジン

4 - [[5-[N-(メトキシカルボニル) アミジノ] イソインドール-2-イル] スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ

ロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [2 - (テトラゾール-5-イル) エチル] ピペラジン

2 - [ [4 - [ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 2 - [2 - (テトラゾール-5-イル) エチル] ピペラジン 1-イル] カルボニル] - 6 - メチルチアゾロ [5, 4-c] ピリジニウム 沃化物

2 - [ [4 - [ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - [2 - (テトラゾール-5-イル) エチル] ピペラジン 1-イル] カルボニル] - 6 - メチルチアゾロ [5, 4-c] ピリジニウム 沃化物

4 - [ (7-アミジノナフタレン-2-イル) スルホニル] - 1 - [ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [N - [ (テトラゾール-5-イル) メチル] カルバモイル] ピペラジン

4 - [ (6-アミジノナフタレン-2-イル) スルホニル] - 1 - [ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [N - [ (テトラゾール-5-イル) メチル] カルバモイル] ピペラジン

1 - [ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [ [6 - [N - (メトキシカルボニル) アミジノ] ナフタレン-2-イル] スルホニル] - 2 - [N - [ (テトラゾール-5-イル) メチル] カルバモイル] ピペラジン

4 - [ (6 - [ (アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ナフタレン-2-イル) スルホニル] - 1 - [ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [N - [ (テトラゾール-5-イル) メチル] カルバモイル] ピペラジン

4 - [ (5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル

ル) カルボニル] - 2 - [N - [(テトラゾール-5-イル) メチル] カルバモイル] ピペラジン

4 - [(5-アミノインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [N - [(テトラゾール-5-イル) メチル] カルバモイル] ピペラジン

4 - [(6-アミノインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [N - [(テトラゾール-5-イル) メチル] カルバモイル] ピペラジン

4 - [[5 - [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] インドール-2-イル] スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [N - [(テトラゾール-5-イル) メチル] カルバモイル] ピペラジン

4 - [[6 - [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] インドール-2-イル] スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [N - [(テトラゾール-5-イル) メチル] カルバモイル] ピペラジン

1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [[5 - (N-メトキシカルボニルアミノ) インドール-2-イル] スルホニル] - 2 - [N - [(テトラゾール-5-イル) メチル] カルバモイル] ピペラジン

1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [[6 - [N - (メトキシカルボニル) アミノ] インドール-2-イル] スルホニル] - 2 - [N - [(テトラゾール-5-イル) メチル] カルバモイル] ピペラジン

4 - [(5 - アミジノベンゾ [b] チエン - 2 - イル) スルホニル] - 1 -  
[(6 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジ  
ン - 2 - イル) カルボニル] - 2 - [N - [(テトラゾール - 5 - イル) メチ  
ル] カルバモイル] ピペラジン

4 - [[5 - [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ベンゾ [b] チエン -  
2 - イル] スルホニル] - 1 - [(6 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ  
チアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] - 2 - [N - [(テ  
トラゾール - 5 - イル) メチル] カルバモイル] ピペラジン

1 - [(6 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピ  
リジン - 2 - イル) カルボニル] - 4 - [[5 - [N - (メトキシカルボニル)  
アミジノ] ベンゾ [b] チエン - 2 - イル] スルホニル] - 2 - [N - [(テ  
トラゾール - 5 - イル) メチル] カルバモイル] ピペラジン

4 - [(5 - アミジノイソインドール - 2 - イル) スルホニル] - 1 - [(6 -  
メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 -  
イル) カルボニル] - 2 - [N - [(テトラゾール - 5 - イル) メチル] カルバ  
モイル] ピペラジン

4 - [[5 - [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] イソインドール - 2 -  
イル] スルホニル] - 1 - [(6 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチア  
ゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] - 2 - [N - [(テトラ  
ゾール - 5 - イル) メチル] カルバモイル] ピペラジン

4 - [[5 - [N - (メトキシカルボニル) アミジノ] イソインドール - 2 - イ  
ル] スルホニル] - 1 - [(6 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾ  
ロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] - 2 - [N - [(テトラゾ  
ール - 5 - イル) メチル] カルバモイル] ピペラジン

2 - [[4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 2 - [N -  
[(テトラゾール - 5 - イル) メチル] カルバモイル] ピペラジン 1 - イル]

カルボニル] - 6 - メチルチアゾロ [5, 4 - c] ピリジニウム 沃化物

2 - [ [4 - [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) スルホニル] - 2 - [N -  
[ (テトラゾール - 5 - イル) メチル] カルバモイル] ピペラジン 1 - イル]

カルボニル] - 6 - メチルチアゾロ [5, 4 - c] ピリジニウム 沃化物

4 - [ (7 - アミジノナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 1 - [ (6 - メチ  
ル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イ  
ル) カルボニル] - 2 - [N - [ (テトラゾール - 5 - イル) メチル] カルバモ  
イルメチル] ピペラジン

4 - [ (6 - アミジノナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 1 - [ (6 - メチ  
ル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イ  
ル) カルボニル] - 2 - [N - [ (テトラゾール - 5 - イル) メチル] カルバモ  
イルメチル] ピペラジン

1 - [ (6 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピ  
リジン - 2 - イル) カルボニル] - 4 - [ [6 - [N - (メトキシカルボニル)  
アミジノ] ナフタレン - 2 - イル] スルホニル] - 2 - [N - [ (テトラゾール  
- 5 - イル) メチル] カルバモイルメチル] ピペラジン

4 - [ (6 - [ (アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ナフタレン - 2 - イ  
ル) スルホニル] - 1 - [ (6 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾ  
ロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] - 2 - [N - [ (テトラゾ  
ール - 5 - イル) メチル] カルバモイルメチル] ピペラジン

4 - [ (5 - エチニルインドール - 2 - イル) スルホニル] - 1 - [ (6 - メチ  
ル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イ  
ル) カルボニル] - 2 - [N - [ (テトラゾール - 5 - イル) メチル] カルバモ  
イルメチル] ピペラジン

4 - [ (5 - アミジノインドール - 2 - イル) スルホニル] - 1 - [ (6 - メチ  
ル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イ

ル) カルボニル] - 2 - [N - [(テトラゾール-5-イル) メチル] カルバモイルメチル] ピペラジン

4 - [(6-アミジノインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [N - [(テトラゾール-5-イル) メチル] カルバモイルメチル] ピペラジン

4 - [[5 - [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] インドール-2-イル] スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [N - [(テトラゾール-5-イル) メチル] カルバモイルメチル] ピペラジン

4 - [[6 - [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] インドール-2-イル] スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [N - [(テトラゾール-5-イル) メチル] カルバモイルメチル] ピペラジン

1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [[5 - (N-メトキシカルボニルアミジノ) インドール-2-イル] スルホニル] - 2 - [N - [(テトラゾール-5-イル) メチル] カルバモイルメチル] ピペラジン

1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [[6 - [N - (メトキシカルボニル) アミジノ] インドール-2-イル] スルホニル] - 2 - [N - [(テトラゾール-5-イル) メチル] カルバモイルメチル] ピペラジン

4 - [(5-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [N - [(テトラゾール-5-イル) メチル] カルバモイルメチル] ピペラジン



4-[[5-[(アミノ)(ヒドロキシイミノ)メチル]ベンゾ[b]チエン-2-イル]スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[N-[(テトラゾール-5-イル)メチル]カルバモイルメチル]ピペラジン

1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[[5-[N-(メトキシカルボニル)アミジノ]ベンゾ[b]チエン-2-イル]スルホニル]-2-[N-[(テトラゾール-5-イル)メチル]カルバモイルメチル]ピペラジン

4-[(5-アミジノイソインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[N-[(テトラゾール-5-イル)メチル]カルバモイルメチル]ピペラジン

4-[[5-[(アミノ)(ヒドロキシイミノ)メチル]イソインドール-2-イル]スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[N-[(テトラゾール-5-イル)メチル]カルバモイルメチル]ピペラジン

4-[[5-[N-(メトキシカルボニル)アミジノ]イソインドール-2-イル]スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[N-[(テトラゾール-5-イル)メチル]カルバモイルメチル]ピペラジン

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[N-[(テトラゾール-5-イル)メチル]カルバモイルメチル]ピペラジン1-イル]カルボニル]-6-メチルチアゾロ[5, 4-c]ピリジニウム 沃化物

2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[N-[(テトラゾール-5-イル)メチル]カルバモイルメチル]ピペラジン1-イル]カルボニル]-6-メチルチアゾロ[5, 4-c]ピリジニウム 沃化物

4 - [(7-アミジノナフタレン-2-イル) スルホニル] - 2 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [(6-アミジノナフタレン-2-イル) スルホニル] - 2 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [[6-[N-(メトキシカルボニル) アミジノ] ナフタレン-2-イル] スルホニル] ピペラジン

4 - [(6-[(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ナフタレン-2-イル) スルホニル] - 2 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [(5-アミジノインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [(6-アミジノインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [[5-[(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] インドール-2-イル] スルホニル] - 2 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カ

ルボニル] ピペラジン

4 - [ [ 6 - [ (アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] インドール - 2 - イル] スルホニル] - 2 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - [ (6 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] ピペラジン

1 - [ (6 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] - 2 - (エトキシカルボニルメチル) - 4 - [ [ 5 - (N - メトキシカルボニルアミジノ) インドール - 2 - イル] スルホニル] ピペラジン

1 - [ (6 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] - 2 - (エトキシカルボニルメチル) - 4 - [ [ 6 - [N - (メトキシカルボニル) アミジノ] インドール - 2 - イル] スルホニル] ピペラジン

4 - [ (5 - アミジノベンゾ [b] チエン - 2 - イル) スルホニル] - 2 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - [ (6 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [ [ 5 - [ (アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ベンゾ [b] チエン - 2 - イル] スルホニル] - 2 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - [ (6 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] ピペラジン

1 - [ (6 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] - 2 - (エトキシカルボニルメチル) - 4 - [ [ 5 - [N - (メトキシカルボニル) アミジノ] ベンゾ [b] チエン - 2 - イル] スルホニル] ピペラジン

4 - [ (5 - アミジノイソインドール - 2 - イル) スルホニル] - 2 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - [ (6 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチ

アゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
4- [[5- [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] イソインドール-2-  
イル] スルホニル] -2- (エトキシカルボニルメチル) -1- [(6-メチル  
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)  
カルボニル] ピペラジン  
2- (エトキシカルボニルメチル) -4- [[5- [N- (メトキシカルボニ  
ル) アミジノ] イソインドール-2-イル] スルホニル] -1- [(6-メチル  
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)  
カルボニル] ピペラジン  
2- [[4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -2- (エト  
キシカルボニルメチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] -6-メチルチア  
ゾロ [5, 4-c] ピリジニウム 沃化物  
2- [[4- [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -2- (エト  
キシカルボニルメチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] -6-メチルチア  
ゾロ [5, 4-c] ピリジニウム 沃化物  
4- [(7-アミジノナフタレン-2-イル) スルホニル] -1- [(6-メチ  
ル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イ  
ル) カルボニル] ピペラジン-2-酢酸  
4- [(6-アミジノナフタレン-2-イル) スルホニル] -1- [(6-メチ  
ル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イ  
ル) カルボニル] ピペラジン-2-酢酸  
1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピ  
リジン-2-イル) カルボニル] -4- [[6- [N- (メトキシカルボニル)  
アミジノ] ナフタレン-2-イル] スルホニル] ピペラジン-2-酢酸  
4- [(6- [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ナフタレン-2-イ  
ル) スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾ

ロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-酢酸  
4- [(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-酢酸  
4- [(5-アミジノインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-酢酸  
4- [(6-アミジノインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-酢酸  
4- [[5- [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] インドール-2-イル] スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-酢酸  
4- [[6- [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] インドール-2-イル] スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-酢酸  
1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4- [[5- (N-メトキシカルボニルアミジノ) インドール-2-イル] スルホニル] ピペラジン-2-酢酸  
1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4- [[6- [N- (メトキシカルボニル) アミジノ] インドール-2-イル] スルホニル] ピペラジン-2-酢酸  
4- [(5-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-酢酸  
4- [[5- [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ベンゾ [b] チエン

－2－イル] スルホニル] －1－ [(6－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－イル) カルボニル] ピペラジン－2－

酢酸

1－ [(6－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－イル) カルボニル] －4－ [[5－ [N－ (メトキシカルボニル) アミジノ] ベンゾ [b] チエン－2－イル] スルホニル] ピペラジン－2－酢酸  
4－ [(5－アミジノイソインドール－2－イル) スルホニル] －1－ [(6－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－イル) カルボニル] ピペラジン－2－酢酸

4－ [[5－ [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] イソインドール－2－イル] スルホニル] －1－ [(6－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－イル) カルボニル] ピペラジン－2－酢酸

4－ [[5－ [N－ (メトキシカルボニル) アミジノ] イソインドール－2－イル] スルホニル] －1－ [(6－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－イル) カルボニル] ピペラジン－2－酢酸

2－ [[2－ (カルボキシメチル) －4－ [(6－クロロナフタレン－2－イル) スルホニル] ピペラジン－1－イル] カルボニル] －6－メチルチアゾロ [5, 4－c] ピリジニウム 沃化物

2－ [[2－ (カルボキシメチル) －4－ [(5－クロロインドール－2－イル) スルホニル] ピペラジン－1－イル] カルボニル] －6－メチルチアゾロ [5, 4－c] ピリジニウム 沃化物

4－ [(7－アミジノナフタレン－2－イル) スルホニル] －2－ [(N－メチルカルバモイル) メチル] －1－ [(6－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－イル) カルボニル] ピペラジン

4－ [(6－アミジノナフタレン－2－イル) スルホニル] －2－ [(N－メチルカルバモイル) メチル] －1－ [(6－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒド

ロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
2- [(N-メチルカルバモイル) メチル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6,  
7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -  
4- [[6- [N- (メトキシカルボニル) アミジノ] ナフタレン-2-イル]  
スルホニル] ピペラジン  
4- [(6- [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ナフタレン-2-イ  
ル) スルホニル] -2- [(N-メチルカルバモイル) メチル] -1- [(6-  
メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-  
イル) カルボニル] ピペラジン  
4- [(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] -2- [(N-メチ  
ルカルバモイル) メチル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒド  
ロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
4- [(5-アミジノインドール-2-イル) スルホニル] -2- [(N-メチ  
ルカルバモイル) メチル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒド  
ロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
4- [(6-アミジノインドール-2-イル) スルホニル] -2- [(N-メチ  
ルカルバモイル) メチル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒド  
ロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
4- [[5- [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] インドール-2-イ  
ル] スルホニル] -2- [(N-メチルカルバモイル) メチル] -1- [(6-  
メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-  
イル) カルボニル] ピペラジン  
4- [[6- [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] インドール-2-イ  
ル] スルホニル] -2- [(N-メチルカルバモイル) メチル] -1- [(6-  
メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-  
イル) カルボニル] ピペラジン

1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [(N-メチルカルバモイル) メチル] - 4 - [[5 - (N-メトキシカルボニルアミジノ) インドール-2-イル] スルホニル] ピペラジン

2 - [(N-メチルカルバモイル) メチル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [[6 - [N - (メトキシカルボニル) アミジノ] インドール-2-イル] スルホニル] ピペラジン

4 - [(5-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 2 - [(N-メチルカルバモイル) メチル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [[5 - [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ベンゾ [b] チエン-2-イル] スルホニル] - 2 - [(N-メチルカルバモイル) メチル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2 - [(N-メチルカルバモイル) メチル] 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [[5 - [N - (メトキシカルボニル) アミジノ] ベンゾ [b] チエン-2-イル] スルホニル] ピペラジン

4 - [(5-アミジノイソインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - [(N-メチルカルバモイル) メチル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [[5 - [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] イソインドール-2-イル] スルホニル] - 2 - [(N-メチルカルバモイル) メチル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2



－イル) カルボニル] ピペラジン

2－[(N－メチルカルバモイル) メチル]－4－[[5－[N－(メトキシカルボニル) アミジノ] イソインドール－2－イル] スルホニル]－1－[(6－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－イル) カルボニル] ピペラジン

2－[[2－[(N－メチルカルバモイル) メチル]－4－[(6－クロロナフタレン－2－イル) スルホニル] ピペラジン－1－イル] カルボニル]－6－メチルチアゾロ [5, 4－c] ピリジニウム 沃化物

2－[[2－[(N－メチルカルバモイル) メチル]－4－[(5－クロロインドール－2－イル) スルホニル] ピペラジン－1－イル] カルボニル]－6－メチルチアゾロ [5, 4－c] ピリジニウム 沃化物

4－[(7－アミジノナフタレン－2－イル) スルホニル]－2－[[N－(エトキシカルボニルメチル) カルバモイル] メチル]－4－[(6－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－イル) カルボニル] ピペラジン

4－[(6－アミジノナフタレン－2－イル) スルホニル]－2－[[N－(エトキシカルボニルメチル) カルバモイル] メチル]－4－[(6－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－イル) カルボニル] ピペラジン

2－[[N－(エトキシカルボニルメチル) カルバモイル] メチル]－1－[(6－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－イル) カルボニル]－4－[[6－[N－(メトキシカルボニル) アミジノ] ナフタレン－2－イル] スルホニル] ピペラジン

4－[(6－[(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ナフタレン－2－イル) スルホニル]－2－[[N－(エトキシカルボニルメチル) カルバモイル] メチル]－1－[(6－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5,

4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4- [(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] -2- [[N-(エトキシカルボニルメチル) カルバモイル] メチル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4- [(5-アミジノインドール-2-イル) スルホニル] -2- [[N-(エトキシカルボニルメチル) カルバモイル] メチル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4- [(6-アミジノインドール-2-イル) スルホニル] -2- [[N-(エトキシカルボニルメチル) カルバモイル] メチル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4- [[5- [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] インドール-2-イル] スルホニル] -2- [[N-(エトキシカルボニルメチル) カルバモイル] メチル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4- [[6- [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] インドール-2-イル] スルホニル] -2- [[N-(エトキシカルボニルメチル) カルバモイル] メチル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2- [[N-(エトキシカルボニルメチル) カルバモイル] メチル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4- [[5-(N-メトキシカルボニルアミジノ) インドール-2-イル] スルホニル] ピペラジン

2- [[N-(エトキシカルボニルメチル) カルバモイル] メチル] -1-

[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4- [[6- [N-(メトキシカルボニル) アミジノ] インドール-2-イル] スルホニル] ピペラジン

4- [(5-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -2- [[N-(エトキシカルボニルメチル) カルバモイル] メチル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4- [[5- [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ベンゾ [b] チエン-2-イル] スルホニル] -2- [[N-(エトキシカルボニルメチル) カルバモイル] メチル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2- [[N-(エトキシカルボニルメチル) カルバモイル] メチル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4- [[5- [N-(メトキシカルボニル) アミジノ] ベンゾ [b] チエン-2-イル] スルホニル] ピペラジン

4- [(5-アミジノイソインドール-2-イル) スルホニル] -2- [[N-(エトキシカルボニルメチル) カルバモイル] メチル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4- [[5- [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] イソインドール-2-イル] スルホニル] -2- [[N-(エトキシカルボニルメチル) カルバモイル] メチル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2- [[N-(エトキシカルボニルメチル) カルバモイル] メチル] -4- [[5- [N-(メトキシカルボニル) アミジノ] イソインドール-2-イル] スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾ

ロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2- [[4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -2- [[N- (エトキシカルボニルメチル) カルバモイル] メチル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] -6-メチルチアゾロ [5, 4-c] ピリジニウム 沃化物

4- [(7-アミジノナフタレン-2-イル) スルホニル] -2- [[N- (カルボキシメチル) カルバモイル] メチル] -4- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4- [(6-アミジノナフタレン-2-イル) スルホニル] -2- [[N- (カルボキシメチル) カルバモイル] メチル] -4- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2- [[N- (カルボキシメチル) カルバモイル] メチル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4- [[6- [N- (メトキシカルボニル) アミジノ] ナフタレン-2-イル] スルホニル] ピペラジン

4- [(6- [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ナフタレン-2-イル) スルホニル] -2- [[N- (カルボキシメチル) カルバモイル] メチル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2- [[N- (カルボキシメチル) カルバモイル] メチル] -4- [(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4- [(5-アミジノインドール-2-イル) スルホニル] -2- [[N- (カルボキシメチル) カルバモイル] メチル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6,

7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4- [(6-アミジノインドール-2-イル) スルホニル] -2- [[N-(カルボキシメチル) カルバモイル] メチル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4- [[5- [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] インドール-2-イル] スルホニル] -2- [[N-(カルボキシメチル) カルバモイル] メチル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4- [[6- [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] インドール-2-イル] スルホニル] -2- [[N-(カルボキシメチル) カルバモイル] メチル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2- [[N-(カルボキシメチル) カルバモイル] メチル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4- [[5-(N-メトキシカルボニルアミジノ) インドール-2-イル] スルホニル] ピペラジン

2- [[N-(カルボキシメチル) カルバモイル] メチル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -4- [[6-[N-(メトキシカルボニル) アミジノ] インドール-2-イル] スルホニル] ピペラジン

4- [(5-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -2- [[N-(カルボキシメチル) カルバモイル] メチル] -1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

- 4-[[5-[(アミノ)(ヒドロキシイミノ)メチル]ベンゾ[b]チエン-2-イル]スルホニル]-2-[[N-(カルボキシメチル)カルバモイル]メチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン
- 2-[[N-(カルボキシメチル)カルバモイル]メチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[[5-[N-(メトキシカルボニル)アミジノ]ベンゾ[b]チエン-2-イル]スルホニル]ピペラジン
- 4-[(5-アミジノイソインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[N-(カルボキシメチル)カルバモイル]メチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン
- 4-[[5-[(アミノ)(ヒドロキシイミノ)メチル]イソインドール-2-イル]スルホニル]-2-[[N-(カルボキシメチル)カルバモイル]メチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン
- 2-[[N-(カルボキシメチル)カルバモイル]メチル]-4-[[5-[N-(メトキシカルボニル)アミジノ]イソインドール-2-イル]スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン
- 2-[[2-[[N-(カルボキシメチル)カルバモイル]メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-6-メチルチアゾロ[5, 4-c]ピリジニウム 沃化物
- 2-[[2-[[N-(カルボキシメチル)カルバモイル]メチル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-6-メチルチアゾロ[5, 4-c]ピリジニウム 沃化物

4 - [(7-アミジノナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [(モルフォリン-4-イル) カルボニルメチル] ピペラジン

4 - [(6-アミジノナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [(モルフォリン-4-イル) カルボニルメチル] ピペラジン

1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [[6 - [N - (メトキシカルボニル) アミジノ] ナフタレン-2-イル] スルホニル] - 2 - [(モルフォリン-4-イル) カルボニルメチル] ピペラジン

4 - [(6 - [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ナフタレン-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [(モルフォリン-4-イル) カルボニルメチル] ピペラジン

4 - [(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [(モルフォリン-4-イル) カルボニルメチル] ピペラジン

4 - [(5-アミジノインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [(モルフォリン-4-イル) カルボニルメチル] ピペラジン

4 - [(6-アミジノインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル

ル) カルボニル] - 2 - [(モルフォリン-4-イル) カルボニルメチル] ピペラジン

4 - [[5 - [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] インドール-2-イル] スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [(モルフォリン-4-イル) カルボニルメチル] ピペラジン

4 - [[6 - [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] インドール-2-イル] スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [(モルフォリン-4-イル) カルボニルメチル] ピペラジン

1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [[5 - (N-メトキシカルボニルアミジノ) インドール-2-イル] スルホニル] - 2 - [(モルフォリン-4-イル) カルボニルメチル] ピペラジン

1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [[6 - [N - (メトキシカルボニル) アミジノ] インドール-2-イル] スルホニル] - 2 - [(モルフォリン-4-イル) カルボニルメチル] ピペラジン

4 - [(5-アミジノベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [(モルフォリン-4-イル) カルボニルメチル] ピペラジン

4 - [[5 - [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] ベンゾ [b] チエン-2-イル] スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [(モルフォリン-4-イル) カルボニルメチル] ピペラジン



- 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [[5 - [N-(メトキシカルボニル) アミジノ] ベンゾ [b] チエン-2-イル] スルホニル] - 2 - [(モルフォリン-4-イル) カルボニルメチル] ピペラジン
- 4 - [(5-アミジノイソインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [(モルフォリン-4-イル) カルボニルメチル] ピペラジン
- 4 - [[5 - [(アミノ) (ヒドロキシイミノ) メチル] イソインドール-2-イル] スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [(モルフォリン-4-イル) カルボニルメチル] ピペラジン
- 4 - [[5 - [N-(メトキシカルボニル) アミジノ] イソインドール-2-イル] スルホニル] - 1 - [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [(モルフォリン-4-イル) カルボニルメチル] ピペラジン
- 2 - [[4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 2 - [(モルフォリン-4-イル) カルボニルメチル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] - 6-メチルチアゾロ [5, 4-c] ピリジニウム 沃化物
- 2 - [[4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - [(モルフォリン-4-イル) カルボニルメチル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] - 6-メチルチアゾロ [5, 4-c] ピリジニウム 沃化物
- 4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(7-シアノ-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [2-(2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) エチル] ピペラジン

1 - [(7-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - [2 - (2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) エチル] ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(7-ジメチルアミノ-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [2 - (2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) エチル] ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(7-シアノ-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [2 - (テトラゾール-5-イル) エチル] ピペラジン

1 - [(7-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - [2 - (テトラゾール-5-イル) エチル] ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(7-ジメチルアミノ-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [2 - (テトラゾール-5-イル) エチル] ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 1 - [(7-シアノ-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 2 - [[[(エトキシカルボニル) メチル] アミノ] カルボニル] メチル] ピペラジン

1 - [(7-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4 - [(5-クロロイン

ドール-2-イル) スルホニル] -2- [ [ [ (エトキシカルボニル) メチル  
] アミノ] カルボニル] メチル] ピペラジン

4- [ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [ (7-ジメチ  
ルアミノ-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c]  
ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- [ [ [ (エトキシカルボニル) メチ  
ル] アミノ] カルボニル] メチル] ピペラジン

2- [ [ [ (カルボキシメチル) アミノ] カルボニル] メチル] -4- [ (5-  
クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [ (7-シアノ-6-メチル  
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)  
カルボニル] ピペラジン

1- [ (7-カルバモイル-6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾ  
ロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2- [ [ [ (カルボキシ  
メチル) アミノ] カルボニル] メチル] -4- [ (5-クロロインドール-2-  
イル) スルホニル] ピペラジン

2- [ [ [ (カルボキシメチル) アミノ] カルボニル] メチル] -4- [ (5-  
クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [ (7-ジメチルアミノ-6  
-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2  
-イル) カルボニル] ピペラジン

4- [ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [7- [ (ジメ  
チルアミノ) メチル] ベンゾチアゾール-2-イル) カルボニル] -2- (N-  
メチルカルバモイル) ピペラジン

4- [ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [7- [ (ジメ  
チルアミノメチル) メチル] チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カル  
ボニル] -2- (N-メチルカルバモイル) ピペラジン

4- [ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1- [7- [ (ジメ  
チルアミノ) メチル] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-

イル) カルボニル] - 2 - (N-メチルカルバモイル) ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - (N-メチルカルバモイル) - 1 - [7 - [(モルホリン-4-イル) メチル] ベンゾチアゾール-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - (N-メチルカルバモイル) - 1 - [6 - (モルホリン-4-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - (N-メチルカルバモイル) - 1 - [7 - (ピペリジン-1-イル) ベンゾチアゾール-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4 - [(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] - 2 - (N-メチルカルバモイル) - 1 - [6 - (ピペリジン-1-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルフォニル]-4-[(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピロロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルフォニル]-4-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピロロ [3, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルフォニル]-4-[(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピロロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル) カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル) メチル] ピペラジン

1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルフォニル]-4-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピロロ [3, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル) メチル] ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルフォニル]-1-[(6-メトキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル) メチル] ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルフォニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル) メチル]-1-[(6-スルフォ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルフォニル]-2-(2-シアノエチル)-1-[(6-スルフォ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-[(モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.

4-[(6-エチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-[(モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5,

4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.

4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル]-2-[[ (モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン

4-[(6-エチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル]-2-[[ (モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン

1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.

1-[(6-エチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.

1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-4-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-エチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.

4-[(6-エチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.

4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル]

ル]-2-(*N*-メチルカルバモイル) ピペラジン  
1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリダジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-エチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル) ピペラジン  
4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-[(*N, N*-ジメチルカルバモイル) メチル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.  
2-[(*N, N*-ジメチルカルバモイル) メチル]-4-[(6-エチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.  
4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-[(*N, N*-ジメチルカルバモイル) メチル]-1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
2-[(*N, N*-ジメチルカルバモイル) メチル]-1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリダジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-エチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン  
4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-(2-シアノエチル)-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.  
2-(2-シアノエチル)-4-[(6-エチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.  
4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-(2-シアノエチル)-1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
2-(2-シアノエチル)-4-[(6-エチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホ

ニル]-1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリ  
ダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-ヒドロキシ  
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニ  
ル]-2-(*N*-メチルカルバモイル) ピペラジン

4-[(6-エチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-ヒドロキシ  
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニ  
ル]-2-(*N*-メチルカルバモイル) ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-ヒドロキシ  
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニ  
ル]-2-[[ (モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン.

4-[(6-エチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-ヒドロキシ  
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニ  
ル]-2-[[ (モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン.

1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-ヒドロキシ  
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]  
ピペラジン.

1-[(6-エチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-ヒドロキシ  
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニ  
ル] ピペラジン.

4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-(2-シアノエチ  
ル)-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジ  
ン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.

2-(2-シアノエチル)-4-[(6-エチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホ  
ニル]-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリ  
ジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.



4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-[(N,N-ジメチルカルバモイル)メチル]-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[[ (モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン.

2-[(N,N-ジメチルカルバモイル)メチル]-4-[(6-エチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン.

4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-[[ (モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-c]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン.

4-[(6-エチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-[[ (モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-c]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン.

4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-c]ピリダジン-2-イル)カルボニル]-2-[[ (モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン

4-[(6-エチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-c]ピリダジン-2-イル)カルボニル]-2-[[ (モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-c]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン.

1-[(6-エチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-c]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン.

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[(5, 6-ジメチル

-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-エチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.

4-[(6-エチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.

4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル) ピペラジン

1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-エチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル) ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-[(*N, N*-ジメチルカルバモイル) メチル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.

2-[(*N, N*-ジメチルカルバモイル) メチル]-4-[(6-エチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.

4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-[(*N, N*-ジメチルカルバモイル) メチル]-1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2-[(*N,N*-ジメチルカルバモイル)メチル]-1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリダジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-エチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン  
4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(2-シアノエチル)-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン.

2-(2-シアノエチル)-4-[(6-エチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン.

4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(2-シアノエチル)-1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

2-(2-シアノエチル)-4-[(6-エチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)ピペラジン

4-[(6-エチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[[*(モルホリン-4-イル)カルボニル*]メチル]ピペラジン.

4-[(6-エチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボ

- ニル]-2-[[ (モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン.
- 1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.
- 1-[(6-エチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.
- 4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-(2-シアノエチル)-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.
- 2-(2-シアノエチル)-4-[(6-エチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.
- 4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-[(*N, N*-ジメチルカルバモイル) メチル]-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.
- 2-[(*N, N*-ジメチルカルバモイル) メチル]-4-[(6-エチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.
- 1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-4-[(5, 6-ジヒドロベンゾ [f] イソキノリン-8-イル) カルボニル] ピペラジン
- 1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-4-[(5, 6-ジヒドロピリド [4, 3-*f*] キナゾリン-3-イル) カルボニル] ピペラジン
- 8-[[1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-4-イル] カルボニル]-5, 6-ジヒドロベンゾ [f] イソキノリン *N*-オキシド
- 3-[[1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-4-

イル]カルボニル]-5, 6-ジヒドロピリド [4, 3-*f*]キナゾリン *N*-オキシド  
1-[(6-クロロベンゾ [*b*]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メタンスル  
ホニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カル  
ボニル]ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ [*b*]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メタンスル  
ホニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カル  
ボニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ [*b*]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メタンスル  
ホニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カル  
ボニル]-2-(モルホリン-4-イルカルボニルメチル)ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ [*b*]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(2-シアノエチ  
ル)-1-[(6-メタンスルホニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*]  
ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

1-[(6-クロロベンゾ [*b*]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-  
4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [4, 5-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニ  
ル]ピペラジン

1-[(6-クロロベンゾ [*b*]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メタンスル  
ホニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カ  
ルボニル]ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ [*b*]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メタンスル  
ホニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カ  
ルボニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ [*b*]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メタンスル  
ホニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カ  
ルボニル]-2-(モルホリン-4-イルカルボニルメチル)ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ [*b*]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(2-シアノエチ

ル)-1-[(6-メタンスルホニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-4-[(2-ジメチルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-5-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イル) カルボニルメチル] ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-5-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イル) カルボニルメチル] ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) スルホニル]-1-[(5-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イル) カルボニルメチル] ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) スルホニル]-1-[(5-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イル) カルボニルメチル] ピペラジン

1-[(6-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル) ピペラジン

1-[(6-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-エチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]

ル]-2-(*N,N*-メチルカルバモイル) ピペラジン

1-[(6-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-[[ (モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン.

1-[(6-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-エチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-[[ (モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン.

1-[(6-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン.

1-[(6-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-エチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン.

1-[(6-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-(2-シアノエチル) ピペラジン.

1-[(6-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-(2-シアノエチル)-4-[(6-エチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン.

1-[(6-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-[(*N,N*-ジメチルカルバモイル) メチル] ピペラジン.

1-[(6-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[(*N,N*-ジメチルカルバモイル) メチル]-4-[(6-エチニルベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン.

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルフォニル]-4-[(2-メチル-

4, 5, 6, 7-テトラヒドロピロロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルフォニル]-4-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピロロ [3, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルフォニル]-4-[(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピロロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル) カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル) メチル] ピペラジン

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルフォニル]-4-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピロロ [3, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル) メチル] ピペラジン

1-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルフォニル]-4-[(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピロロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルフォニル]-4-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピロロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルフォニル]-4-[(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピロロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル) カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル) メチル] ピペラジン

1-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルフォニル]-4-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピロロ [3, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル) メチル] ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルフォニル]-1-[(6-メトキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル) メチル] ピペラジン



- 4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルフォニル]-1-[(6-メトキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル)メチル]ピペラジン
- 4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルフォニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル)メチル]-1-[(6-スルフォ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-ピペラジン
- 4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルフォニル]-2-(2-シアノエチル)-1-[(6-スルフォ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-ピペラジン
- 4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルフォニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル)メチル]-1-[(6-スルフォ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-ピペラジン
- 2-(2-シアノエチル)-4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルフォニル]-1-[(6-スルフォ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン
- 4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン.
- 4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン.
- 4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル)カルボニル]-2-[[[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン
- 1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-

- 2-[[ (モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン
- 1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.
- 1-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.
- 1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン
- 1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン
- 4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.
- 4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.
- 4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル) ピペラジン
- 1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル) ピペラジン
- 4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[(*N, N*-ジメチルカルバモイル) メチル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.

2-[(*N,N*-ジメチルカルバモイル)メチル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン.

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(*N,N*-ジメチルカルバモイル)メチル]-1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

2-[(*N,N*-ジメチルカルバモイル)メチル]-1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリダジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-シアノエチル)-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン.

2-(2-シアノエチル)-4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン.

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-シアノエチル)-1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

2-(2-シアノエチル)-1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリダジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)ピペラジン

4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-

- 2-(*N*-メチルカルバモイル) ピペラジン
- 4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン.
- 4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン.
- 1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.
- 1-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.
- 4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-(2-シアノエチル)-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.
- 2-(2-シアノエチル)-4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.
- 4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[(*N*, *N*-ジメチルカルバモイル) メチル]-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.
- 2-[(*N*, *N*-ジメチルカルバモイル) メチル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.
- 1-[(6-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イ

ル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)ピペラジン

1-[(6-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)ピペラジン

1-[(6-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン.

1-[(6-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン.

1-[(6-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン.

1-[(6-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン.

1-[(6-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-シアノエチル)ピペラジン.

1-[(6-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(2-シアノエチル)-4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン.

1-[(6-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(*N*, *N*-ジメチルカルバモイル)メチル]ピペラジン.

1-[(6-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[(*N, N*-ジメチルカルバモイル) メチル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン.

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[[ (モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.

4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-2-[[ (モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル]-2-[[ (モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン

1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-2-[[ (モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.

1-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル) カルボニル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイ

ル)-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル)カルボニル] ピペラジン.

4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル)カルボニル] ピペラジン.

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル)カルボニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル) ピペラジン

1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル) ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(*N, N*-ジメチルカルバモイル)メチル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル)カルボニル] ピペラジン.

2-[(*N, N*-ジメチルカルバモイル)メチル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル)カルボニル] ピペラジン.

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(*N, N*-ジメチルカルバモイル)メチル]-1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル)カルボニル] ピペラジン

2-[(*N, N*-ジメチルカルバモイル)メチル]-1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル] ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-シアノエチル)-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル)カルボニル] ピペラジン.

2-(2-シアノエチル)-4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン.

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-シアノエチル)-1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

2-(2-シアノエチル)-1-[(5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)ピペラジン

4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[[ (モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン.

4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[[ (モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン.

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン.

1-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]



ル] ピペラジン.

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-(2-シアノエチル)-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.

2-(2-シアノエチル)-4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[(*N, N*-ジメチルカルバモイル) メチル]-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.

2-[(*N, N*-ジメチルカルバモイル) メチル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン.

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(5, 6-ジヒドロベンゾ [ $\beta$ ] イソキノリン-8-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(5, 6-ジヒドロベンゾ [ $\beta$ ] イソキノリン-8-イル) カルボニル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(5, 6-ジヒドロピリド [4, 3- $\beta$ ] キナゾリン-3-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(5, 6-ジヒドロピリド [4, 3- $\beta$ ] キナゾリン-3-イル) カルボニル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

8-[[1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-4-イル] カルボニル]-5, 6-ジヒドロベンゾ [ $\beta$ ] イソキノリン *N*-オキシド

8-[[1-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-4-イル] カルボニル]-5, 6-ジヒドロベンゾ [ $\beta$ ] イソキノリン *N*-オキシド

3-[[1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-4-イル]

カルボニル]-5, 6-ジヒドロピリド [4, 3- $\beta$ キナゾリン  $N$ -オキシド  
3-[[1-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-4-イル]カルボニル]-5, 6-ジヒドロピリド [4, 3- $\beta$ キナゾリン  $N$ -オキシド  
1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [4, 5- $c$ ] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
1-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [4, 5- $c$ ] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(6-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(6-ヒドロキシミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(6-エチレンジオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4- $c$ ] フラン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
1-[(6-アセトキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル) カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン  
1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(6-メトキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル) カルボニル] ピペラジン

ン

1-[(6-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-ジメチルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-(ピロリジン-1-yl)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン

1-[(6-アセチルアミノ-1-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン

1-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-ヒドロキシミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン

1-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン

1-[(6-エチレンジオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)カルボニル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]フラン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

1-[(6-アセトキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル) カルボニル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン  
1-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(6-メトキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(6-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル) カルボニル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

1-[(6-ジメチルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル) カルボニル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-1-[[6-(ピロリジン-1-yl)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル] カルボニル] ピペラジン

1-[(6-アセチルアミノ-1-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル) カルボニル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-5-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イル) カルボニルメチル] ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-5-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イル) カルボニルメチル] ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[(モルホリン-4-イル) カルボニルメチル]-1-[(5-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[(モルホリン-4-イ

ル) カルボニルメチル]-1-[(5-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾ  
ロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒ  
ドロチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(4-メチル-4, 5, 6, 7-  
テトラヒドロチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(チエノ [3, 2-b] ピリ  
ジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル]  
カルボニル] チエノ [3, 2-b] ピリジン N-オキシド

1-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラ  
ヒドロチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(4-メチル-  
4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピ  
ペラジン

1-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(チエノ [3, 2-b] ピ  
リジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2-[[4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イ  
ル] カルボニル] チエノ [3, 2-b] ピリジン N-オキシド

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-(2-シアノエチル)-1-  
[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル) カルボニル]  
ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-(2-シアノエチル)-1-  
[(4-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル) カ  
ルボニル] ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-(2-シアノエチル)-1-

[(チエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-(2-シアノエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] チエノ [3, 2-b] ピリジン N-オキシド

4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-2-(2-シアノエチル)-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-2-(2-シアノエチル)-1-[(4-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-2-(2-シアノエチル)-1-[(チエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2-[[4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-2-(シアノエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] チエノ [3, 2-b] ピリジン N-オキシド

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4, -c] ピリジン-6-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4, -c] ピリジン-6-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4, -c] ピリジン-6-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4, -c] ピリジン-6-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(2-ジメチルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(2-ジメチルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジ

ン-6-イル)カルボニル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチルスルホニル 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチルスルホニル 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)ピペラジン

4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチルスルホニル 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(モルホリン-4-イルカルボニルメチル)ピペラジン

2-(2-シアノエチル)-4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチルスルホニル 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチルスルホニル 4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチルスルホニル 4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチルスルホニル 4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(モルホリン-4-イルカルボニルメチル)ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-シアノエチル)-1-[(6-メチルスルホニル 4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

1-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチルスルホニル 4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(6-メチルスルホニル 4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチルスルホニル 4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(モルホリン-4-イルカルボニルメチル)ピペラジン

2-(2-シアノエチル)-4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチルスルホニル 4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)エチル]ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[2-(2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル)エチル]ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)エチル]ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-イル)スルホニル]-2-[2-[(クマリン-7-イル)オキシ]エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-イル)スルホニル]-2-[2-[(クマリン-7-イル)オキシ]エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサ



ゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-[2-[(シクロプロ  
ピルカルボニル) アミノ] エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒ  
ドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-[2-[(シクロプロ  
ピルカルボニル) アミノ] エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒ  
ドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-[[ (シクロプロ  
ピルカルボニル) アミノ] メチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒド  
ロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-[[ (シクロプロ  
ピルカルボニル) アミノ] メチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒド  
ロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-(2-シアノエチ  
ル)-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-  
イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-(2-シアノエチ  
ル)-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン  
-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-[(*N*-シアノメチ  
ル-*N*-メチルカルバモイル) メチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒド  
ロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-[(*N*-シアノメチ  
ル-*N*-メチルカルバモイル) メチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒド  
ロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2-(3-ブチニル)-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-

- 4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン
- 2-(3-ブチニル)-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン
- 1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル)スルホニル]-2-[[N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル]メチル]-4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン
- 1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル)スルホニル]-2-[[N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル]メチル]-4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン
- 2-[[N, N-ビス-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル]メチル]-1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン
- 2-[[N, N-ビス-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル]メチル]-1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン
- 1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル)スルホニル]-2-[[N-(2-メトキシエチル)カルバモイル]メチル]-4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン
- 1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル)スルホニル]-2-[[N-(2-メトキシエチル)カルバモイル]メチル]-4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン
- 2-[[N, N-ビス-(2-メトキシエチル)カルバモイル]メチル]-1-[(6-クロ

ロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
2-[[N, N-ビス-(2-メトキシエチル) カルバモイル] メチル]-1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-[[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイル] メチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-[[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイル] メチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
2-[[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル) カルバモイル] メチル]-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
2-[[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル) カルバモイル] メチル]-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[2-[(モルフォリン-4-イル) カルボニル] エチル] ピペラジン  
4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-[2-(ジメチルアミノカルボニル) エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾ

ロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
4-[ (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[ (6-メチル-  
4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニ  
ル]-2-[2-[(ピロリジン-1-イル) カルボニル] エチル] ピペラジン  
2-[2-(アミノスルホニル) エチル]-4-[ (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イ  
ル) スルホニル]-1-[ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c]  
ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
4-[ (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[ (6-メチル-  
4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニ  
ル]-2-[2-[(モルフォリン-4-イル) スルホニル] エチル] ピペラジン  
2-[2-[(*t*-ブトキシカルボニルアミノ) スルホニル] エチル]-4-[ (6-クロ  
ロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テト  
ラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
2-[2-[(*n*-ブトキシカルボニルアミノ) スルホニル] エチル]-4-[ (6-クロ  
ロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テト  
ラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
4-[ (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-[2-(エトキシカ  
ルボニルアミノ) スルホニル] エチル]-1-[ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒ  
ドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
2-[2-(アセチルアミノ) スルホニル] エチル]-4-[ (6-クロロベンゾ [b] チ  
エン-2-イル) スルホニル]-1-[ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾ  
ロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
2-(アミノスルホニルメチル)-4-[ (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル)  
スルホニル]-1-[ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピ  
リジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
4-[ (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[ (6-メチル-

4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニ  
ル]-2-[(モルフォリン-4-イル) スルホニルメチル] ピペラジン  
4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-  
4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニ  
ル]-2-[(ピロリジン-1-イル) スルホニルメチル] ピペラジン  
2-[(*h*-ブトキシカルボニルアミノ) スルホニルメチル]-4-[(6-クロロベ  
ンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒ  
ドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
2-[(*h*-ブトキシカルボニルアミノ) スルホニルメチル]-4-[(6-クロロベ  
ンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒ  
ドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-[(エトキシカル  
ボニルアミノ) スルホニルメチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒド  
ロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
2-[(アセチルアミノ) スルホニルメチル]-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエ  
ン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ  
[5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
2-[3-[(4*H*-5-アセトキシ-4-オキソ) ピラン-2-イル] プロピル]-4-[(6-  
クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-  
テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン -2-イル) カルボニル] ピペラ  
ジン  
4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-[3-[(4*H*-5-ヒド  
ロキシ-4-オキソ) ピラン-2-イル] プロピル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テ  
トラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-[3-[(4*H*-5-メト  
キシ-4-オキソ) ピラン-2-イル] プロピル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テト

ラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
*N*-メチル-*N*-[4-[ (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-  
 [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)  
 カルボニル] ピペラジン-2-イル] アセチル] メタンスルホンアミド

*N*-[4-[ (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル  
 -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]  
 ピペラジン-2-イル] アセチル] ベンゼンスルホンアミド

*N*-[2-[4-[ (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -1-[(6-メチ  
 ル -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン -2-イル) カルボ  
 ニル] ピペラジン-2-イル] エチル] トリフルオロメタンスルホンアミド  
*N*-メチル-*N*-[2-[4-[ (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-  
 1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イ  
 ル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] エチル] トリフルオロメタンスルホ  
 ンアミド

*N*-[4-[ (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -1-[(6-メチル  
 -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニ  
 ル] ピペラジン-2-イル] アセチル]-*N'*-メタンスルホニルヒドラジン  
 4-[ (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-[2-(2, 5-ジヒド  
 ロ-5-オキソ-4*H*-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) エチル]-1-[(6-メチ  
 ル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニ  
 ル] ピペラジン

4-[ (6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-2-[2-(2, 5-ジヒド  
 ロ-5-オキソ-4*H*-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) エチル]-1-[(6-メチ  
 ル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボ  
 ニル] ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-[2-(2-オキソ-3H-1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-4-イル)エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-[2-(2-オキソ-3H-1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-4-イル)エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-[2-(2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-[2-(2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-[2-(2, 5-ジヒドロ-5-チオキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-[2-(2, 5-ジヒドロ-5-チオキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[2-

- (2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル) エチル] ピペラジン
- 4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[2-(2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル) エチル] ピペラジン
- 4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[2-(2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル) エチル] ピペラジン
- 4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[2-(2-オキソピロリジン 1-イル) エチル] ピペラジン
- 4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[2-(2-オキソピロリジン 1-イル) エチル] ピペラジン
- 4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[2-[(クマリン-7-イル) オキシ] エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン
- 4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[2-[(クマリン-7-イル) オキシ] エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン
- 4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[2-[(シクロプロピルカルボニル) アミノ] エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン
- 4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[2-[(シクロプロピルカルボニル) アミノ] エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン
- 4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[[(シクロプロピルカ



ルボニル) アミノ] メチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチア  
ゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[[[(シクロプロピルカ  
ルボニル) アミノ] メチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキ  
サゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2-[2-(アミノスルホニル) エチル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル) ス  
ルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリ  
ジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-  
テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[2-  
[(モルホリン4-イル) スルホニル] エチル] ピペラジン

2-[2-[(*l*-ブトキシカルボニルアミノ) スルホニル] エチル]-4-[(5-クロ  
ロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒド  
ロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2-[2-[(*n*-ブトキシカルボニルアミノ) スルホニル] エチル]-4-[(5-クロ  
ロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒド  
ロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[2-(エトキシカルボ  
ニルアミノ) スルホニル] エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ  
チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2-[2-(アセチルアミノ) スルホニル] エチル]-4-[(5-クロロインドール-  
2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5,  
4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2-[2-(アミノスルホニル) エチル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル)  
スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピ  
リジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[ (5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-1-[ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[2-[ (モルホリン4-イル) スルホニル] エチル] ピペラジン

2-[2-[ (1-ブトキシカルボニルアミノ) スルホニル] エチル]-4-[ (5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-1-[ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2-[2-[ (1-ブトキシカルボニルアミノ) スルホニル] エチル]-4-[ (5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-1-[ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2-[2-[ (エトキシカルボニルアミノ) スルホニル] エチル]-4-[ (5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-1-[ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2-[2-[ (アセチルアミノ) スルホニル] エチル]-4-[ (5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-1-[ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2-(アミノスルホニルメチル)-4-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[ (モルホリン4-イル) スルホニルメチル] ピペラジン

4-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[ (ピロリジン-1-イル) スルホニルメチル] ピペラジン

2-[ (1-ブトキシカルボニルアミノ) スルホニルメチル]-4-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチ

アゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
2-[(*n*-ブトキシカルボニルアミノ) スルホニルメチル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[(エトキシカルボニルアミノ) スルホニルメチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
2-[(アセチルアミノ) スルホニルメチル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
2-(アミノスルホニルメチル)-4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[(モルホリン4-イル) スルホニルメチル] ピペラジン  
4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[(ピロリジン-1-イル) スルホニルメチル] ピペラジン  
2-[(*n*-ブトキシカルボニルアミノ) スルホニルメチル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
2-[(*n*-ブトキシカルボニルアミノ) スルホニルメチル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
2-[(エトキシカルボニルアミノ) スルホニルメチル]-4-[(5-エチニルイ

ンドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2-[(アセチルアミノ) スルホニルメチル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2-[3-[(4#5-アセトキシ-4-オキソ) ピラン-2-イル] プロピル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[3-[(4#5-ヒドロキシ-4-オキソ) ピラン-2-イル] プロピル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[3-[(4#5-メトキシ-4-オキソ) ピラン-2-イル] プロピル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

N-[4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] アセチル]-N-メチルメタンスルホン

アミド

N-[4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] アセチル] ベンゼンスルホンアミド

N-[2-[4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] エチル] トリフルオロメタンスルホンアミド

N-[2-[4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]

ピペラジン-2-イル]エチル]-*N*-メチルトリフルオロメタンスルホンアミド

*N*-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]アセチル]-*N'*-メタンスルホニルヒドラジン  
2-[3-[(4*H*-5-アセトキシ-4-オキソ)ピラン-2-イル]プロピル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン  
4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-[3-[(4*H*-5-ヒドロキシ-4-オキソ)ピラン-2-イル]プロピル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン  
4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-[3-[(4*H*-5-メトキシ-4-オキソ)ピラン-2-イル]プロピル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン  
*N*-メチル-*N*-[[4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]アセチル]メタンスルホンアミド

*N*-[[4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]アセチル]ベンゼンスルホンアミド

*N*-[2-[4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]エチル]トリフルオロメタンスルホンアミド

*N*-[2-[4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]エチル]-*N*-メチルトリフルオロメタンスルホンア

ミド

*N*-[[4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]アセチル]-*N'*-メタンズルホニルヒドラジン  
4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[2-(2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-4*H*-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン  
4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-[2-(2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-4*H*-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン  
4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[2-(2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-4*H*-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン  
4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-[2-(2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-4*H*-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン  
4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[2-(2-オキソ-3*H*-1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-4-イル)エチル]ピペラジン  
4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[2-(2-オキソ-3*H*-1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-4-イル)エチル]

ル] ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[2-(2-オキソ-3H-1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-4-イル) エチル] ピペラジン

4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[2-(2-オキソ-3H-1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-4-イル) エチル] ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[2-(2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル) エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2-[2-(2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル) エチル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[2-(2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル) エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2-[2-(2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル) エチル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[2-(2, 5-ジヒドロ-5-

チオキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2-[2-(2, 5-ジヒドロ-5-チオキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) エチル]-4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[2-(2, 5-ジヒドロ-5-チオキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル]-2-[2-(2, 5-ジヒドロ-5-チオキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[[N-(2-ヒドロキシエチル) カルバモイル] メチル]-4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2-[[N, N-ビス-(2-ヒドロキシエチル) カルバモイル] メチル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

2-[[N, N-ビス-(2-ヒドロキシエチル) カルバモイル] メチル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[[N-(2-メトキシエチル) カルバモイル] メチル]-4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾ



ロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[[N-(2-メトキシエチル) カルバモイル] メチル]-4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
2-[[N, N-ビス-(2-メトキシエチル) カルバモイル] メチル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
2-[[N, N-ビス-(2-メトキシエチル) カルバモイル] メチル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[[N-(2-ハイドロキシエチル)-N-メチルカルバモイル] メチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[[N-(2-ハイドロキシエチル)-N-メチルカルバモイル] メチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
2-[[N-ベンジル-N-(2-ハイドロキシエチル) カルバモイル] メチル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
2-[[N-ベンジル-N-(2-ハイドロキシエチル) カルバモイル] メチル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン  
4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-(2-シアノエチル)-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(*N*-シアノメチル-*N*-メチルカルバモイル)メチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(*N*-シアノメチル-*N*-メチルカルバモイル)メチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[2-[(モルホリン4-イル)カルボニル]エチル]ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[2-(ジメチルアミノカルボニル)エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニル]エチル]ピペラジン

4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[2-[(モルホリン4-イル)カルボニル]エチル]ピペラジン

4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-[2-(ジメチルアミノカルボニル)エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニル]エチル]ピペラジン

2-(3-ブチニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カル

ボニル] ピペラジン

2-(3-ブチニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

4-[(6-クロロ-3-ヒドロキシベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル) メチル] ピペラジン

4-[(6-クロロ-3-ヒドロキシベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル) メチル] ピペラジン

4-[(6-クロロ-3-ヒドロキシベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-(N, N-ジメチルカルバモイルメチル) ピペラジン

4-[(6-クロロ-3-ヒドロキシベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-(N, N-ジメチルカルバモイルメチル) ピペラジン

4-[(6-クロロ-3-ヒドロキシベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-(2-シアノエチル) ピペラジン

4-[(6-クロロ-3-ヒドロキシベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-(2-シアノエチル) ピペラジン

4-[(3-アセチル-6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル) メチル] ピペラジン

4-[(3-アセチル-6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-  
[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)  
カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル)メチル]ピペラジ  
ン

4-[(3-アセチル-6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-  
[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)  
カルボニル]-2-(*N,N*-ジメチルカルバモイルメチル)ピペラジン

4-[(3-アセチル-6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-  
[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)  
カルボニル]-2-(*N,N*-ジメチルカルバモイルメチル)ピペラジン

4-[(3-アセチル-6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-  
[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)  
カルボニル]-2-(2-シアノエチル)ピペラジン

4-[(3-アセチル-6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-  
[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)  
カルボニル]-2-(2-シアノエチル)ピペラジン

4-[(6-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)シベンゾ[b]チエン-2-イル)スル  
ホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジ  
ン-2-イル)カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル)メチル]ピ  
ペラジン

4-[(6-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)ベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホ  
ニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジ  
ン-2-イル)カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル)メチル]ピ  
ペラジン

4-[(6-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)ベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホ  
ニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-

2-イル)カルボニル]-2-(*N,N*-ジメチルカルバモイルメチル)ピペラジン  
4-[(6-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)ベンゾ[*b*]チエン-2-イル)スルホ  
ニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジ  
ン-2-イル)カルボニル]-2-(*N,N*-ジメチルカルバモイルメチル)ピペラ  
ジン

4-[(6-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)ベンゾ[*b*]チエン-2-イル)スルホ  
ニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-  
2-イル)カルボニル]-2-(2-シアノエチル)ピペラジン

4-[(6-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)ベンゾ[*b*]チエン-2-イル)スルホ  
ニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジ  
ン-2-イル)カルボニル]-2-(2-シアノエチル)ピペラジン

4-[(6-クロロ-3-(*N,N*-ジメチルアミノメチル)ベンゾ[*b*]チエン-2-イ  
ル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]  
ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル)メ  
チル]ピペラジン

4-[(6-クロロ-3-(*N,N*-ジメチルアミノメチル)ベンゾ[*b*]チエン-2-イ  
ル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-  
*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル)  
メチル]ピペラジン

4-[(6-クロロ-3-(*N,N*-ジメチルアミノメチル)ベンゾ[*b*]チエン-2-イ  
ル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]  
ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(*N,N*-ジメチルカルバモイルメチル)  
ピペラジン

4-[(6-クロロ-3-(*N,N*-ジメチルアミノメチル)ベンゾ[*b*]チエン-2-イ  
ル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-  
*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(*N,N*-ジメチルカルバモイルメチ

ル) ピペラジン

4-[(6-クロロ-3-(*N,N*-ジメチルアミノメチル)ベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(2-シアノエチル)ピペラジン

4-[(6-クロロ-3-(*N,N*-ジメチルアミノメチル)ベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(2-シアノエチル)ピペラジン

4-[(6-クロロ-3-(シアノメチル)シベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル)メチル]ピペラジン

4-[(6-クロロ-3-(シアノメチル)ベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル)メチル]ピペラジン

4-[(6-クロロ-3-(シアノメチル)ベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(*N,N*-ジメチルカルバモイルメチル)ピペラジン

4-[(6-クロロ-3-(シアノメチル)ベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(*N,N*-ジメチルカルバモイルメチル)ピペラジン

4-[(6-クロロ-3-(シアノメチル)ベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(2-シアノエチル)ピペラジン

4-[(6-クロロ-3-(シアノメチル)ベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-

2-イル)カルボニル]-2-(2-シアノエチル)ピペラジン

4-[(6-クロロ-3-(カルバモイルメチル)シベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル)メチル]ピペラジン

4-[(6-クロロ-3-(カルバモイルメチル)ベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル)メチル]ピペラジン

4-[(6-クロロ-3-(カルバモイルメチル)ベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(N,N-ジメチルカルバモイルメチル)ピペラジン

4-[(6-クロロ-3-(カルバモイルメチル)ベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(N,N-ジメチルカルバモイルメチル)ピペラジン

4-[(6-クロロ-3-(カルバモイルメチル)ベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(2-シアノエチル)ピペラジン

4-[(6-クロロ-3-(カルバモイルメチル)ベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(2-シアノエチル)ピペラジン

slindo

4-[(5-クロロ-3-ヒドロキシインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カル

ボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル)メチル]ピペラジン  
4-[(5-クロロ-3-ヒドロキシインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メ  
チル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボ  
ニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル)メチル]ピペラジン  
4-[(5-クロロ-3-ヒドロキシインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-ヒ  
ドロキシメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イ  
ル)カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル)メチル]ピペラジ  
ン  
1-[(5-クロロ-3-ヒドロキシインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-ヒ  
ドロキシメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イ  
ル)カルボニル]ピペラジン  
4-[(5-クロロ-3-ヒドロキシインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メ  
チル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カル  
ボニル]-2-(*N, N*-ジメチルカルバモイルメチル)ピペラジン  
4-[(5-クロロ-3-ヒドロキシインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メ  
チル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボ  
ニル]-2-(*N, N*-ジメチルカルバモイルメチル)ピペラジン  
4-[(5-クロロ-3-ヒドロキシインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メ  
チル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カル  
ボニル]-2-(2-シアノエチル)ピペラジン  
4-[(5-クロロ-3-ヒドロキシインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メ  
チル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボ  
ニル]-2-(2-シアノエチル)ピペラジン  
4-[(3-アセチル-5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチ  
ル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボ  
ニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル)メチル]ピペラジン



4-[(3-アセチル-5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル)メチル]ピペラジン

4-[(3-アセチル-5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(*N, N*-ジメチルカルバモイルメチル)ピペラジン

4-[(3-アセチル-5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(*N, N*-ジメチルカルバモイルメチル)ピペラジン

4-[(3-アセチル-5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(2-シアノエチル)ピペラジン

4-[(3-アセチル-5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(2-シアノエチル)ピペラジン

4-[(5-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)インドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル)メチル]ピペラジン

4-[(5-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)インドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル)メチル]ピペラジン

4-[(5-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)インドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(*N, N*-ジメチルカルバモイルメチル)ピペラジン

- 4-[(5-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)インドール-2-イル)スルホニル]-  
1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イ  
ル)カルボニル]-2-(*N, N*-ジメチルカルバモイルメチル)ピペラジン
- 4-[(5-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)インドール-2-イル)スルホニル]-  
1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イ  
ル)カルボニル]-2-(2-シアノエチル)ピペラジン
- 4-[(5-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)インドール-2-イル)スルホニル]-  
1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*]ピリジン-2-イ  
ル)カルボニル]-2-(2-シアノエチル)ピペラジン
- 4-[(5-クロロ-3-(*N, N*-ジメチルアミノメチル)インドール-2-イル)スル  
ホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-*c*]ピリ  
ジン-2-イル)カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル)メチル]  
ピペラジン
- 4-[(5-クロロ-3-(*N, N*-ジメチルアミノメチル)インドール-2-イル)スル  
ホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*]ピリジ  
ン-2-イル)カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル)メチル]ピ  
ペラジン
- 4-[(5-クロロ-3-(*N, N*-ジメチルアミノメチル)インドール-2-イル)スル  
ホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-*c*]ピリ  
ジン-2-イル)カルボニル]-2-(*N, N*-ジメチルカルバモイルメチル)ピペ  
ラジン
- 4-[(5-クロロ-3-(*N, N*-ジメチルアミノメチル)インドール-2-イル)スル  
ホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*]ピリジ  
ン-2-イル)カルボニル]-2-(*N, N*-ジメチルカルバモイルメチル)ピペラ  
ジン
- 4-[(5-クロロ-3-(*N, N*-ジメチルアミノメチル)インドール-2-イル)スル

ホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-(2-シアノエチル) ピペラジン

4-[(5-クロロ-3-(*N, N*-ジメチルアミノメチル) インドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-(2-シアノエチル) ピペラジン

4-[(5-クロロ-3-(シアノメチル) インドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル) メチル] ピペラジン

4-[(5-クロロ-3-(シアノメチル) インドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル) メチル] ピペラジン

4-[(5-クロロ-3-(シアノメチル) インドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-(*N, N*-ジメチルカルバモイルメチル) ピペラジン

4-[(5-クロロ-3-(シアノメチル) インドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-(*N, N*-ジメチルカルバモイルメチル) ピペラジン

4-[(5-クロロ-3-(シアノメチル) インドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-(2-シアノエチル) ピペラジン

4-[(5-クロロ-3-(シアノメチル) インドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-(2-シアノエチル) ピペラジン

4-[(5-クロロ-3-(カルバモイルメチル) インドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-

2-イル)カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル)メチル]ピペ  
ラジン

4-[(5-クロロ-3-(カルバモイルメチル)インドール-2-イル)スルホニ  
ル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-  
イル)カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イルカルボニル)メチル]ピペラ  
ジン

4-[(5-クロロ-3-(カルバモイルメチル)インドール-2-イル)スルホニ  
ル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-  
2-イル)カルボニル]-2-(*N, N*-ジメチルカルバモイルメチル)ピペラジン

4-[(5-クロロ-3-(カルバモイルメチル)インドール-2-イル)スルホニ  
ル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-  
イル)カルボニル]-2-(*N, N*-ジメチルカルバモイルメチル)ピペラジン

4-[(5-クロロ-3-(カルバモイルメチル)インドール-2-イル)スルホニ  
ル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-  
2-イル)カルボニル]-2-(2-シアノエチル)ピペラジン

4-[(5-クロロ-3-(カルバモイルメチル)インドール-2-イル)スルホニ  
ル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-  
イル)カルボニル]-2-(2-シアノエチル)ピペラジン

4-[(5-クロロ-1-ヒドロキシインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メ  
チル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボ  
ニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニルメチル]ピペラジン

4-[(5-クロロ-1-ヒドロキシインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メ  
チル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カル  
ボニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニルメチル]ピペラジン

4-[(5-クロロ-1-メトキシインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチ  
ル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニ

ル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニルメチル]ピペラジン  
4-[(5-クロロ-1-メトキシインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニルメチル]ピペラジン  
4-[4-[(6-クロロ-1-ヒドロキシインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニルメチル]ピペラジン  
4-[4-[(6-クロロ-1-ヒドロキシインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニルメチル]ピペラジン  
4-[4-[(6-クロロ-1-メトキシインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニルメチル]ピペラジン  
4-[4-[(6-クロロ-1-メトキシインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニルメチル]ピペラジン

本発明においては、上記の化合物のみならず、上記化合物の塩、それらの溶媒和物も好ましいものとして挙げることができる。

以下に、本発明のスルホニル誘導体の製造方法について説明する。

本発明のスルホニル誘導体、その塩およびそれらの溶媒和物は、既知の一般的化学的な製造方法の組み合わせにより製造することができ、以下に代表的な合成法を説明する。

なお、本発明のスルホニル誘導体を合成する際に、窒素原子、水酸基、カルボキシル基等の置換基を保護する必要がある場合には、従来より知られている必要な時に除去出来る一般的な保護基により保護されていても良く、これらの保護基は必要な時に以下の製造方法に示す有機化学的一般的な方法により除去できる。

また、本発明のスルホニル誘導体を合成するために必要となる原料は、有機化学の一般的合成法により得ることができ、代表的な原料の製造方法を参考例に示す。さらに、本発明のスルホニル誘導体の原料は参考例に例示した方法を応用することにより合成することができる。

以下に、窒素原子、水酸基、カルボキシル基等の置換基の保護基および脱保護の方法について述べる。

アミノ基、アルキルアミノ基における窒素原子の適当な保護基としては、通常のアシル型保護基、すなわちアセチル基のごときアルカノイル基、もしくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、第三級ブトキシカルボニル基のごときアルコキシカルボニル基、もしくはベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラ（オルト）ニトロベンジルオキシカルボニル基のごときアリールメトキシカルボニル基、ベンジル基、トリフェニルメチル基のごときアリールメチル基もしくはベンゾイル基のごときアロイル基が適当である。これら保護基の脱保護の方法は、採用された保護基の化学的性質により異なり、例えば、アルカノイル基、アルコキシカルボニル基あるいはアロイル基のようなアシル型保護基では、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化

カリウムのような水酸化アルカリ金属等の適当な塩基を使うことにより加水分解し脱保護できる。

また、第三級ブトキシカルボニル基もしくはパラメトキシベンジルオキシカルボニル基のような置換メトキシカルボニル型保護基は、適当な酸、例えば酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去できる。また、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラ（オルト）ニトロベンジルオキシカルボニル基のようなアリアルメトキシカルボニル基ならびベンジル基のごときアリアルメチル基はパラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することができる。また、ベンジル基は、液体アンモニア中、金属ナトリウムを用いるバーチ還元によりベンジル基の除去を行い、窒素－水素結合に変換できる。トリフェニルメチル基は、適当な酸、例えばギ酸、酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去できる。また、液体アンモニア中、金属ナトリウムを用いるバーチ還元により除去することができ、パラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することもできる。

その他のアミノ基の保護基としては、1級アミノ基の場合フタロイル基型に保護することができ、ヒドラジン、ジメチルアミノプロピルアミンなどにより除去できる。インドールの窒素原子、フェニルスルホニル基、トルエンスルホニル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基等で保護することができ、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ金属等の適当な塩基を使うことにより加水分解し脱保護できる。

水酸基の適当な保護基としてはアシル型保護基、エーテル型保護基、が挙げられる。アシル型保護基としては、アセチル基などのアルカノイル基、ベンゾイル基などのアロイル基が適当であり、エーテル型保護基としてはベンジル基などのアリアルメチル基、第三ブチルジメチルシリル基などのシリルエーテル基、メト

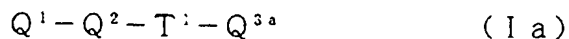
キシメチル基、テトラヒドロピラニル基などが挙げられる。これらの保護基の除去は採用された保護基の化学的性質により異なる。例えば、アルカノイル基およびアロイル基などのアシル基は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属などの適当な塩基で加水分解することにより除去できる。アリールメチル型保護基はパラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することができ、第三級ブチルジメチルシリル基などのシリル基は、テトラブチルアンモニウムフルオリド等の弗化水素酸塩により除去できる。また、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基などは酢酸、塩酸などにより除去できる。また、アリール基に置換した水酸基はメチル基により保護でき、塩化アルミニウム、三臭化硼素、三臭化磷のようなルイス酸、トリメチルシリルヨージド、臭化水素などにより除去できる。

カルボキシ基はエステル化することにより保護することができる。メチル、エチルエステルなどでは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属などの適当な塩基で加水分解することにより、第三ブチルエステルではトリフルオロ酢酸あるいは塩酸で処理することにより第三ブチル基を除去できる。また、ベンジル基などのアリールメチル基型エステルではパラジウム炭素触媒を用いる加水素分解によりアリールメチル基を除去することができる。

アセチレンの保護基としては、トリメチルシリル基、第三ブチルジメチルシリル基、第三ブチルジフェニルシリル基等のアルキルシリル基が利用でき、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ金属等の適当な塩基、あるいはテトラブチルアンモニウムフルオリド、弗化水素ピリジン等の弗化水素酸塩により脱保護できる。

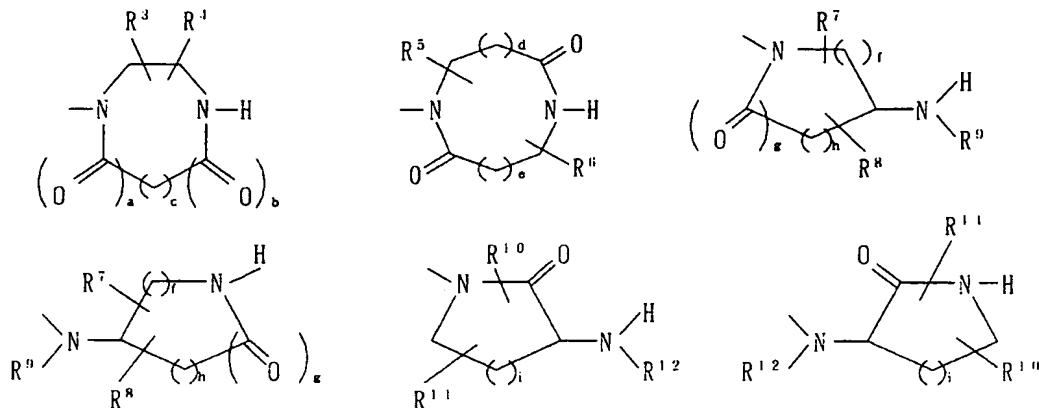
#### [製造方法-1]

一般式 (I a) で示される化合物





[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$  および  $T^1$  は前記に同じ。 $Q^{3a}$  は下記の基のいずれかを意味する。]



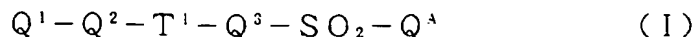
(基中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $d$ 、 $e$ 、 $f$ 、 $g$ 、 $h$  および  $i$  は前記に同じ。)]

の  $Q^{3a}$  の窒素原子を一般式 (IIa) で示されるスルホン酸ハロゲン化物



[式中、 $Q^A$  は前記に同じ。Hal o は塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子を意味する。]

でスルホニル化することにより、一般式 (I) で表されるスルホニル誘導体



[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^A$  および  $T^1$  は前記に同じ。] を製造する方法。

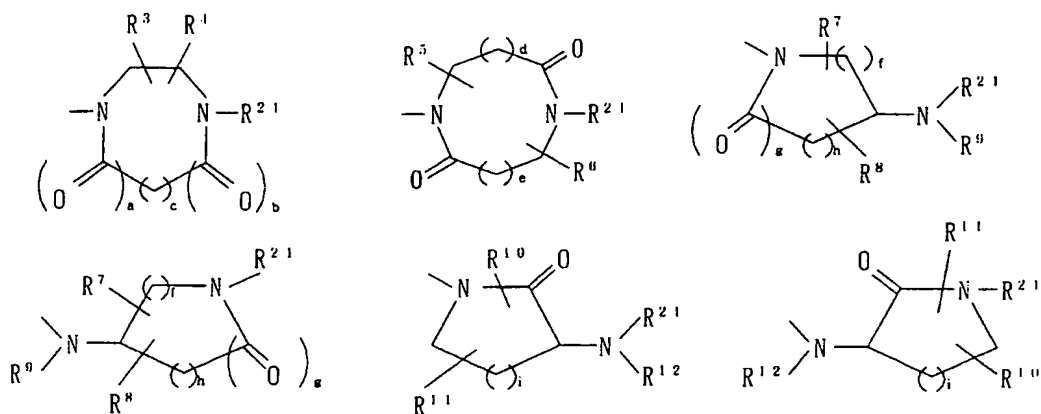
＜一般式 (Ia) で示される化合物の合成＞

一般式 (Ia) で示される化合物は既知の技術による一連の操作により合成できる。

例えば、既知の方法あるいは既知の方法を応用して合成できる一般式 (IIIa) で示される化合物

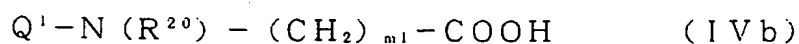


[ $Q^{3b}$  は下記の基のいずれかを意味する。]

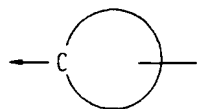


(基中の $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $d$ 、 $e$ 、 $f$ 、 $g$ 、 $h$ および $i$ は前記に同じ。 $R^{21}$ は第三級ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基などの一般的窒素保護基を意味する。) ]

において、 $Q^{2b}$ の水素原子が結合する窒素原子を既知技術の応用で合成できる以下の一般式(IVa)～(IVd)で示されるカルボン酸の活性化物



[上記式中、 $Q^1$ は前記に同じ。 $R^{20}$ は直鎖、もしくは分枝のアルキルキレン基または第三級ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基などの一般的窒素保護基を意味する。 $Q^{2b}$ は単結合、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルケニレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニレン基、または



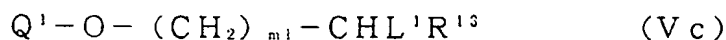
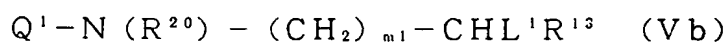
を意味する（この基は前記と同じものを意味する。）。 $m_1$ は1～6の整数を意味する。]によりアシル化して一般式（I b）で示される化合物類



[式中、 $Q^1$ 、 $Q^{2b}$ 、 $Q^{3b}$ および $T^1$ は前記に同じ。]

を合成することができる。

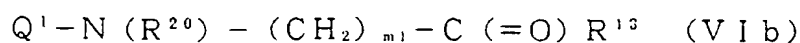
また、一般式（I I I a）で示される化合物の $Q^{3b}$ の窒素原子がアミド結合を形成する窒素原子である場合、一般式（I I I a）で示される化合物の $Q^{3b}$ の窒素原子を、以下の一般式（V a）～（V d）で示される化合物

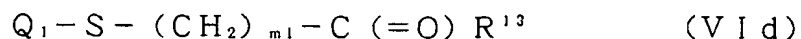
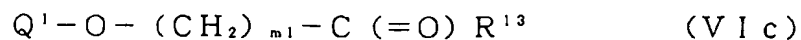


[上記式中、 $Q^1$ 、 $Q^{2b}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{20}$ および $m_1$ は前記に同じ。 $L^1$ は塩素、臭素、沃素、メチルスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基などの有機化学的に多用される脱離基を意味する。]

によりアルキル化する方法で一般式（I b）で示される化合物類を合成することができる。

また、一般式（I I I a）で示される化合物の $Q^{3b}$ の窒素原子が一級あるいは二級のアミンである場合、以下の一般式（V I a）～（V I d）で示されるカルボニル化合物





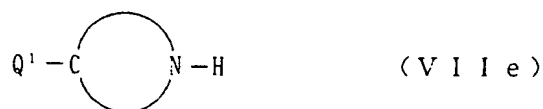
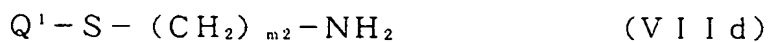
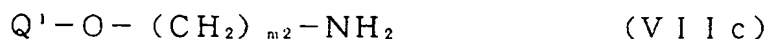
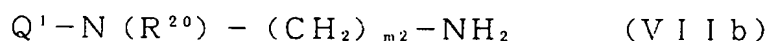
[上記式中、 $Q^1$ 、 $Q^{2b}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{20}$ および $m1$ は前記に同じ。]

とイミンを形成させ、還元する還元的アルキル化反応、

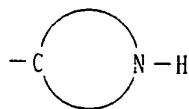
一般式(IIIa)で示される化合物とホスゲン、トリホスゲン、1, 1'-カルボニルジイミダゾールなどの試薬ならびに既知技術の応用で合成できる以下の

一般式(VIIa)～(VIId)で示される一級あるいは一般式(VIIe)

で示される二級アミンのある化合物



[上記式中、 $Q^1$ 、 $Q^{2b}$ および $R^{20}$ は前記に同じ。 $m2$ は2～6の整数を意味する。基



は置換基を有することもある5～6員の複素環式基を意味する。)]

とを反応させ、尿素誘導体を形成する反応、またイソシアナート誘導体あるいは一般式(IVa)～(IVd)で示されるカルボン酸より生成させたイソシアナートを一般式(IIIa)で示されるアミンに反応させることなどの方法により

一般式 (I b) で示される化合物類を製造することができる。

一般式 (I b) で示される化合物の  $Q^1$  の構造にハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基か、またはハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアルケニル基が存在する場合には、遷移金属触媒を用い、硼酸基の置換したアリール化合物とカップリング反応させることができる。

一般式 (I b) で示される化合物の  $Q^1$  の構造にアルケニル基または硼酸基の置換したアルケニル基が存在すれば、遷移金属触媒を用い、ハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基とカップリングさせることが可能である。

同様に、一般式 (I b) で示される化合物の  $Q^1$  の構造に硼酸基の置換したアリール基がある場合には、ハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール化合物またはハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアルケニル化合物とカップリング反応させることができ、一般式 (I b) で示される化合物の  $Q^1$  の構造中にハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基があれば、アルケニル化合物と遷移金属触媒を用いてカップリングさせ、一般式 (I b) で示される化合物類を得ることが可能である。このようにして得られた一般式 (I b) で示される化合物は、 $Q^{3a}$  の窒素原子が保護されていれば、必要に応じて脱保護することにより、一般式 (I a) で示される化合物が得られる。

例えば、一般式 (IV a) ~ (IV d) で示されるカルボン酸の適当な活性化物としては、一般式 (IV a) ~ (IV d) で示されるカルボン酸をクロロギ酸イソブチルのようなクロロギ酸エステルと反応させ、無水物とすることで得られるような混合酸無水物、塩化チオニルのごとき酸ハロゲン化物を用いて製造したアシルクロリドのような酸ハロゲン化物、パラニトロフェノールのようなフェノール類、ペンタフルオロフェニルトリフルオロアセテートなどと反応させて得

た活性エステル類、N-ヒドロキシベンズトリアゾールあるいはN-ヒドロキシスクシンイミドと反応させて得た活性エステル、通常、アミノ酸のペプチド合成に使用されるような1-ベンゾトリアゾリルオキシ-(ピロリジノ)-ホスホニウム、ヘキサフルオロホスファイト、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドあるいはN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩との反応生成物、シアノホスホン酸ジエチルとの反応生成物(塩入法)、トリフェニルホスフィンおよび2, 2'-ジピリジルジスルフィッドとの反応生成物(向山法)などが挙げられる。

このようにして得られたカルボン酸の活性化物と一般式(I I I a)で示される化合物あるいはその塩を、通常、適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、零下78°C~150°Cで反応させることにより、一般式(I b)で示される化合物を得る。

具体的な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルコキシド、水酸化物または水素化物、またはn-ブチルリチウムのようないアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようないジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようないビスシリルアミンの有機金属塩基、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[5, 4, 0]ウンデクー7-エン(DBU)のようない有機塩基などを挙げることができる。

不活性の溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリ

ジン-2-オンなどのアミド系溶媒あげられ、これらに加えて適当であればジメチルスルホキシド、スルホランなどのスルホキシド系溶媒、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン系溶媒などを挙げるができる。

一般式 (I I I a) で示される化合物の  $Q^{3b}$  の窒素原子がアミド結合を形成する窒素原子である場合、一般式 (V a) ~ (V d) で示される化合物と適当な塩基存在下、不活性溶媒中、零下 78°C から 150°C で反応させ、窒素原子のアルキル化を行い、一般式 (I b) で示される化合物を得ることができる。具体的な塩基としては、例えば、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属のアルコキシド、または水素化物、または *n*-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、またはジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げるができる。

不活性な溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒などが好ましい。

例えば、一般式 (I I I a) で示される化合物の  $Q^{3b}$  の窒素原子が一級あるいは二級のアミンである場合、通常、不活性溶媒中、必要であれば酢酸等の有機酸、塩酸等の鉱酸あるいは塩化アルミニウム等のルイス酸の存在下、零下 20°C から 150°C で、一般式 (V I a) ~ (V I d) で示されるカルボニル化合物とイミンを形成させ、このイミンを不活性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素還元剤、あるいはパラジウム炭素触媒などの接触還元触媒により、10°C から 110°C で水素化することで、一般式 (I b) で示される化合物を得ることができる。

不活性溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭素、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン等のベンゼン系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン等のアミド系溶媒が好適である。

一般式 (I I I a) で示される化合物の Q<sup>3a</sup> の窒素原子が一級または二級のアミンであれば、一般式 (V I I a) ~ (V I I d) で示される一級あるいは一般式 (V I I e) で示される二級アミンのある化合物とホスゲン、トリホスゲンあるいは 1, 1'-カルボニルジイミダゾールなどの試薬の反応物を用いて、尿素誘導体に導くことが可能である。反応はホスゲン、トリホスゲン、1, 1'-カルボニルジイミダゾールなどの試薬に、一般式 (V I I a) ~ (V I I d) で示される一級アミンあるいは一般式 (V I I e) で示される二級アミンおよび一般式 (I I I a) で示される化合物を、必要ならば塩基存在下、不活性な溶媒中順番に反応させることにより尿素誘導体を合成できる。

不活性な溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン等のベンゼン系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン等のアミド系溶媒を挙げることができる。好ましくはジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエンである。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデク-7-エン (DBU) のような有機塩基などを挙げることができる。反応は零下 70℃ から 110℃ の範囲で行えばよ



い。

一般式 (I I I a) で示される化合物の  $Q^{3b}$  の窒素原子が一級あるいは二級のアミンである場合には、一般式 (I b) で示される化合物は、一般式 (I I I a) で示される化合物とイソシアネート誘導体を不活性溶媒中、零下 20°C から 100°C で反応させることによって得ることができる。

イソシアネート誘導体は、一般式 (I V a) で示されるカルボン酸をテトラヒドロフラン、クロロホルムあるいはトルエン等不活性溶媒中、零下 20°C から 110°C で、塩化チオニルあるいはオキザリルクロリド等の酸ハロゲン化物により酸ハロゲン化物とし、ついでテトラヒドロフラン、クロロホルムあるいはトルエン等の不活性溶媒中、0°C から 80°C の範囲でアジ化ナトリウムと反応させた後、20°C から 100°C で加熱する方法、一般式 (I V a) で示されるカルボン酸をクロロギ酸イソブチルのようなクロロギ酸エステル類とテトラヒドロフラン、クロロホルムあるいはトルエン等の不活性溶媒中、零下 20°C から 110°C で反応させ混合酸無水物とし、0°C から 80°C の範囲でアジ化ナトリウムと反応させた後、20°C から 100°C で加熱する方法、あるいは一般式 (I V a) で示されるカルボン酸をテトラヒドロフラン、クロロホルムあるいはトルエン等の不活性溶媒中、零下 20°C から 110°C でエステル経由でヒドラジドに導き、さらに亜硝酸またはそのアルキルエステルを反応させてアシルアジドに導き、クロロホルム、ジクロロエタン、トルエン、キシレン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、20°C から 150°C で加熱する方法によって合成することができる。

一般式 (I V a) で示されるカルボン酸をトリエチルアミン等の塩基存在下、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、ジフェニルホスホリルアジドと 10°C から 140°C の範囲で反応させ、ついで一般式 (I I I a) で示されるアミンに反応させることによって一般式 (I b) で示される化合物を製造することができる。

一般式 (I b) で示される化合物の  $Q^1$  の構造にハロゲン原子またはトリフル

オロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基か、またはハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアルケニル基が存在する場合には、ベンゼン-水、トルエン-水などの2相系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒中、必要ならば、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、燐酸カリウム、炭酸セシウム、弗化セシウムなどの存在下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などの遷移金属触媒を用いて、20℃から150℃の範囲で、硼酸基の置換したアリール誘導体と0.5時間から120時間カップリング反応させることができる。

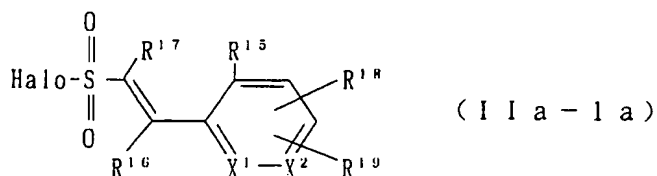
一般式(I b)で示される化合物のQ<sup>1</sup>の構造にアルケニル基または硼酸基の置換したアルケニル基が存在すれば、酢酸パラジウムなどの遷移金属触媒を用い、必要ならば、適当な塩基あるいは弗化セシウムなどの存在下、ハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基とN, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒中、20℃から150℃の範囲で、0.5から120時間カップリング反応させることができる。同様に、一般式(I b)で示される化合物のQ<sup>1</sup>の構造に硼酸基の置換したアリール基のある場合には、ハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール誘導体、ハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアルケニル誘導体とカップリング反応させることができ、化合物のQ<sup>1</sup>の構造にハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基が存在すれば、アルケニル化合物と遷移金属触媒を用いてカップリングさせ、一般式(I b)で示される化合物類を得ることが可能である。

このようにして得られた一般式(I b)で示される化合物のQ<sup>3b</sup>の窒素原子が保護されていれば、必要に応じて脱保護することにより、一般式(I a)で示される化合物が得られる。

<一般式(I I a)で示される化合物の合成>

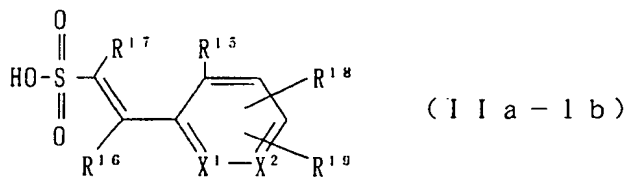
一般式 (I I a) で示されるスルホン酸ハロゲン化物は既知の方法、あるいは既知の方法を応用することにより合成できる。以下に、一般的な合成方法を示す。

一般式 (I I a) で示されるスルホン酸ハロゲン化物の内、一般式 (I I a - 1 a)



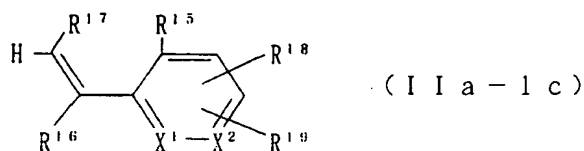
[式中、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $X^1$ 、 $X^2$  および  $Halo$  は前記に同じ。]

で示されるスルホン酸ハロゲン化物は、一般式 (I I a - 1 b)



[式中、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $X^1$  および  $X^2$  は前記に同じ。]

で示されるスルホン酸のハロゲン化、あるいは一般式 (I I a - 1 c)



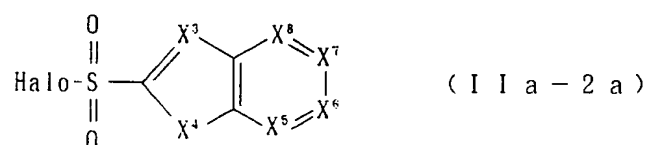
[式中、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $X^1$  および  $X^2$  は前記に同じ。]

で示される不飽和結合のクロルスルホニル化などの従来より報告されている種々の方法 (The Chemistry of Sulfonic Acids Esters and their Derivatives. Edited by S. Patai and Z. Rappoport. 1991 John Wiley & Sons Ltd) により合成することができる。

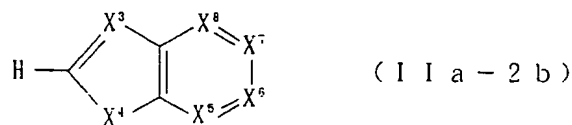
例えば、一般式 (I I a - 1 b) で示されるスルホン酸を、N, N-ジメチルホルムアミド存在下、ハロゲン化チオニルと 0℃から 150℃の温度で、0.5 時間から 24 時間反応させることにより、一般式 (I I a - 1 a) で示されるスルホン酸ハロゲン化物を合成することができる。この時、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、N-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド、スルホラン等の不活性溶媒で反応系を希釈してもよい。

また、不飽和結合を持つ一般式 (I I a - 1 c) で示される化合物をN, N-ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒中でハロゲン化チオニルあるいはクロロスルホン酸と 0℃から 150℃の温度で 0.5 時間から 24 時間反応させることにより、一般式 (I I a - 1 a) で示されるスルホン酸ハロゲン化物を合成することができる。

また、一般式 (I I a) で示されるスルホン酸ハロゲン化物の内、一般式 (I I a - 2 a)



[式中、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup> および Halo は前記に同じ。]  
で示されるスルホン酸ハロゲン化物は、一般式 (I I a - 2 b)

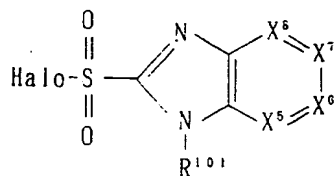


[式中、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup> および X<sup>8</sup> は前記に同じ。]  
で示される縮合複素環を塩基、次いで二酸化硫黄を反応させた後、ハロゲン化剤を反応させる方法等、従来より報告されている方法 (特開昭 60

－ 2 0 4 7 6 0 号公報、特開昭 6 2 － 1 1 6 5 7 5 号公報、特開平 4 － 1 2 8 2 6 6 号公報）、あるいはこれらを応用することにより合成することができる。

例えば、一般式（I I a－2 b）で示される縮合複素環を、エーテル型の不活性溶媒中、零下 7 8℃から 0℃で適当な塩基と反応させ、次いで零下 7 8℃から 0℃で二酸化硫黄を反応させた後、ハロゲン化アルキル型の不活性溶媒中、零下 5 0℃から 5 0℃でハロゲン化剤と反応させることにより、一般式（I I a－2 b）の化合物を得る。具体的な塩基としては、例えば、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属のアルコキシド、または水素化物、または *n*－ブチルリチウム、*t*－ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基などが挙げられ、エーテル型の不活性な溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2－ジメトキシエタン、ジオキサン等が挙げられる。ハロゲン化剤としては、塩素、臭素、五塩化リン、塩化チオニル、*N*－クロロスクシンイミドあるいは *N*－ブロモスクシンイミドが好ましく、ハロゲン化アルキル型の不活性溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロエタン等が好ましい。

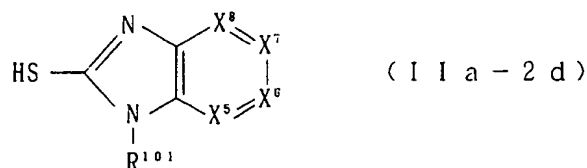
また、一般式（I I a－2 a）で示される化合物の内、一般式（I I a－2 c）



( I I a - 2 c )

[式中、 $R^{101}$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$ 、 $X^8$  および  $Hal o$  は前記に同じ。]

で示される化合物は、一般式 (I I a - 2 d)



[式中、 $R^{101}$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$  および  $X^8$  は前記に同じ。]

で示される化合物を、水あるいは水および酢酸等の有機カルボン酸の混合溶媒中、 $0^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$  で塩素ガスなどのハロゲンを10分間から6時間反応させることにより、対応するスルホニルクロリドが生成する。

一般式 (I I a - 2 d) で示される化合物とハロゲンとの反応は、必要ならば、塩化第二鉄などのルイス酸を触媒として、通常、水あるいは10～90%の酢酸水溶液中、 $0^{\circ}\text{C}$  から  $20^{\circ}\text{C}$  で行われ、ハロゲンとしては塩素ガスが用いられる。  
<一般式 (I a) で示される化合物と一般式 (I I a) で示される化合物の反応>

先に説明した方法等により合成した一般式 (I a) で示される化合物を、通常、適当な塩基存在下、先に説明した方法等により合成した一般式 (I I a) で示されるスルホン酸ハロゲン化物と、不活性溶媒中、零下  $78^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$  で反応させることにより、一般式 (I) の化合物を得ることができる。

得られた一般式 (I) で示される化合物については、必要に応じて保護基の除去、置換基の化学変換を行うことができる。

具体的な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルコキシド、水酸化物または水素化物、または *n*-ブチルリチウムの

ようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなビスシリルアミンなどの有機金属塩基、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[5. 4. 0]ウンデクー7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げるができる。

不活性溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド、スルホランあるいはこれらの混合溶媒などを挙げるができる。

#### [製造方法-1-(1)]

スルホン化される一般式(I a)中の $Q^{3a}$ の窒素原子が一級あるいは二級のアミンである場合には、塩基として、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[5. 4. 0]ウンデクー7-エン(DBU)のような有機塩基などが好適であり、溶媒としては、不活性溶媒の他に水、エタノール、ブタノール等のアルコール系溶媒、酢酸エチルエステルなどのエステル系溶媒も使用できる。

#### [製造方法-1-(2)]

スルホン化される一般式(I a)中の $Q^{3a}$ の窒素原子がアミド基を構成する窒素原子である場合には、塩基としては、例えば、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属のアルコキシド、または水素化物、またはn-ブチルリチウ

ムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス（トリメチルシリルアミド）のようなビスシリルアミンの有機金属塩基、またはジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデクー７－エン（DBU）のような有機塩基などを挙げることができる。不活性な溶媒としては、テトラヒドロフラン、1，2－ジメトキシエタン、ジオキサン、N，N－ジメチルホルムアミドなどを挙げることができる。

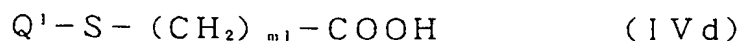
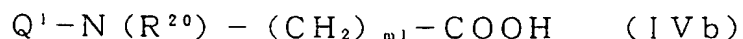
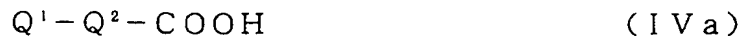
〔製造方法－２〕

一般式（V I I I a）



〔式中、 $Q^{3a}$ および $Q^A$ は前記に同じ。〕

で示される化合物の $Q^{3a}$ の窒素原子を、従来より報告されているあるいは化学的に一般的な方法により得られる、以下の一般式（I V a）～（I V d）で示されるカルボン酸またはそれらの活性化物でアシル化することにより、スルホニル誘導体（I）を製造する方法。



〔上記式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^{2b}$ 、 $R^{20}$ および $m1$ は前記に同じ。〕

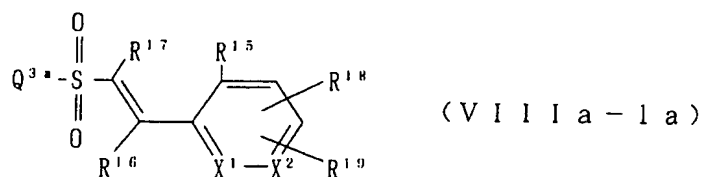
一般式（V I I I a）で示される化合物は、種々の方法により合成することができる。以下に、いくつかの合成法を示す。

<<一般式（V I I I a）で示される化合物の合成法>>

<一般式（V I I I a－1 a）で示される化合物の合成>

一般式（V I I I a）で示される化合物の内、一般式（V I I I a－1 a）





[式中、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $X^1$ 、 $X^2$  および  $Q^{3a}$  は前記に同じ。]

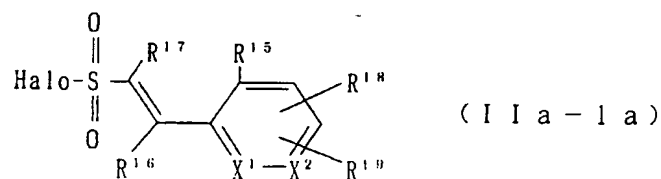
で示される化合物は以下のように合成することができる。

すなわち、一般式 (IIIa) で示される化合物



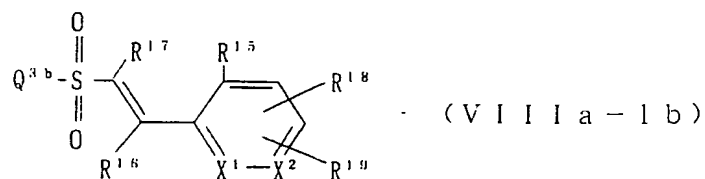
[式中、 $Q^{3b}$  は前記に同じ。]

の一級あるいは二級アミンあるいはアミドの窒素原子を、適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、一般式 (IIa-1a)

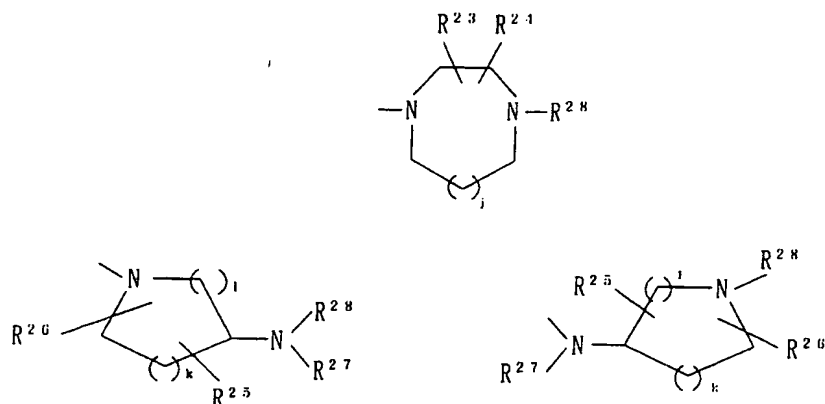


[式中、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $X^1$ 、 $X^2$  および  $Halo$  は前記に同じ。]

で示される化合物により零下  $78^{\circ}\text{C}$  ~  $150^{\circ}\text{C}$  でスルホン化することにより、一般式 (VIIIa-1b)



[式中、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $X^1$ 、 $X^2$  および  $Q^{3b}$  は前記に同じ。]



(基中、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ および $R^{26}$ の結合する炭素原子が窒素原子に隣り合わない時はそれぞれ独立して、

水素原子、

アルキル基、

メトキシメチル基あるいはテトラヒドロピラニル基等で保護した水酸基、

メトキシメチル基あるいはテトラヒドロピラニル基等で水酸基を保護したヒドロキシアルキル基、

アルコキシル基、

アルコキシアルキル基、

ジアルコキシアルキル基、

ジアルキルアミノ基、

第三級ブトシカルボニル基でアミノ基を保護したモノアルキルアミノ基、

ジアルキルアミノアルキル基、

第三級ブトシカルボニル基でアミノ基を保護したモノアルキルアミノアルキル基、

ジアルキルアミノカルボニル基、

ジアルキルアミノカルボニルアルキル基、

一般式 (I I I b) で示される既知の方法あるいはその応用により得られるアミノ化合物を適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、置換基を有しても良いアルキルスルホン酸ハロゲン化物と零下 78°C ~ 150°C で反応させることにより、一般式 (I X a) で示されるスルホンアミド化合物を得ることができる。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、またはピリジン、2, 6-ピリジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ [5. 4. 0] ウンデクー 7-エン (DBU) のような有機塩基などを挙げるができる。

また、不活性な溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン等を挙げることができ、使用する塩基の種類によってはジメチルスルホキシド、スルホラン、アセトンなども使用することができる。

一般式 (I X a) で示されるスルホンアミドを適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、一般式 (X I a) で示されるカルボニル化合物と零下 78°C ~ 110°C で反応させることにより、一般式 (X I I a) で示されるアルコール化合物を得ることができる。

塩基としては、例えば、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水素化物、または n-ブチルリチウムのようアルキルリチウム、リチウムビス (トリメチルシリル) アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基などを挙げるができる。不活性な溶媒としては、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン等を挙げるができる。

一般式 (X I I a) で示されるアルコール体の水酸基を、必要ならば炭酸ナト

リウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基などの適当な塩基存在下、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、零下20℃から110℃で五塩化燐等のハロゲン化燐あるいはトリフェニルホスフィンジブロミドのごときトリフェニルホスフィン-ハロゲン複合体により処理してハロゲン化物とし、得られるハロゲン化物より塩基性の条件下、ハロゲン化水素を脱離させることにより、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド中、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルコキシド、水酸化物または水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなジアルキルアミンの有機金属塩基、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基で、零下78℃から150℃で処理することにより、一般式(VIIa-1c)で示される化合物を得る。

また、一般式(XIIa)で示されるアルコール体の水酸基を、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、ま

たはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデクー7-エン(DBU)のような有機塩基などの適当な塩基存在下、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、零下20℃から110℃で、メタンスルホン酸クロリドのようなアルキルあるいはアリールスルホン酸クロリドと処理し、アルキルあるいはアリールスルホン酸エステル誘導体とし、得られたアルキルあるいはアリールスルホン酸エステル誘導体より塩基性の条件下、アルキルあるいはアリールスルホン酸を脱離させることにより、一般式(VIIIa-1c)で示される化合物を得ることができる。

すなわち、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド中、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルコキシド、水酸化物または水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデクー7-エン(DBU)のような有機塩基で零下78℃から150℃で処理することで、一般式(VIIIa-1c)で示される化合物を得る。

また、一般式(VIIIa-1c)で示される化合物は、一般式(IXa)で

示されるスルホンアミドを適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、トリメチルシリルクロリド等のシリルハロゲン化物によりシリル化合物とし、更に塩基存在下、不活性の溶媒中、一般式 (X I a) で示されるカルボニル化合物と反応させ、ついで酸性から塩基性の水性条件下処理することによっても得ることができる（ピーターソン反応）。

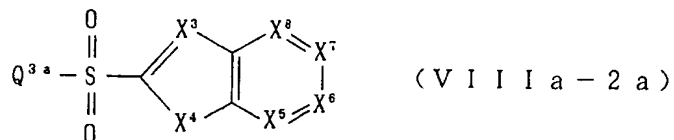
すなわち、一般式 (I X a) で示されるスルホンアミドを、零下 78°C ~ 110°C で、例えば、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン等の溶媒中、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水素化物、または n-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基などの存在下、トリメチルシリルクロリド等のアルキルシリルクロリドによりシリル化合物とし、ついで同様の条件下、一般式 (X I a) で示されるカルボニル化合物と縮合し、酸性から塩基性の水性条件下に処理することにより、一般式 (V I I I a-1 c) で示される化合物を得ることができる。

一般式 (V I I I a-1 c) で示される化合物の窒素原子の保護基の除去は、通常用いられる方法により、除去することができる。すなわち、第三級ブトシカルボニル基の場合には、適当な酸、例えば酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去することができる。また、ベンジル基のごときアリールメチル基はパラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することができ、トリフェニルメチル基は、適当な酸、例えばギ酸、酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去できる。また、トリフェニルメチル基は、液体アンモニア中、金属ナトリウムを用いるバーチ還元により除去することができ、パラジウム

炭素触媒を用いる加水素分解により除去することもでき、一般式 (V I I I a-1 c) で示される化合物を得ることができる。

<一般式 (V I I I a-2 a) で示される化合物の合成>

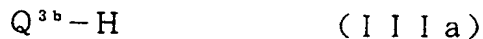
一般式 (V I I I a) で示される化合物の内、一般式 (V I I I a-2 a)



[式中、 $\text{X}^3$ 、 $\text{X}^4$ 、 $\text{X}^5$ 、 $\text{X}^6$ 、 $\text{X}^7$ 、 $\text{X}^8$  および  $\text{Q}^{3a}$  は前記と同じ。]

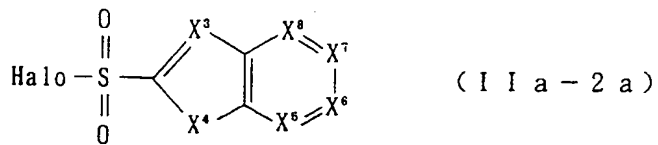
で示される化合物は、以下の方法により合成することができる。

すなわち、一般式 (I I I a) で示される化合物



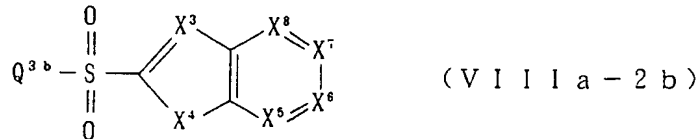
[式中、 $\text{Q}^{3b}$  は前記に同じ。]

の一級あるいは二級アミンあるいはアミドの窒素原子を、適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、一般式 (I I a-2 a) で示されるスルホン酸ハロゲン化物



[式中、 $\text{X}^3$ 、 $\text{X}^4$ 、 $\text{X}^5$ 、 $\text{X}^6$ 、 $\text{X}^7$ 、 $\text{X}^8$  および  $\text{Halo}$  は前記に同じ。]

により零下78度～150度でスルホニル化することにより、一般式 (V I I I a-2 b) で示される化合物を得ることができる。



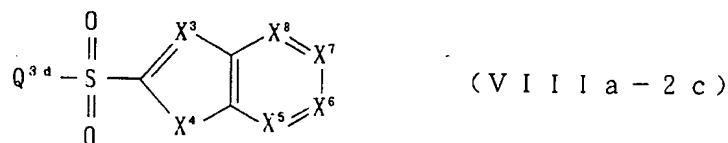
[式中、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$ 、 $X^8$  および  $Q^{3b}$  は前記に同じ。]

具体的な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルコキシド、水酸化物または水素化物、または *n*-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[5. 4. 0]ウンデクー-7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げる事ができる。

不活性な溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、アセトンなどが挙げられる。

このようにして得られた一般式(VIII a-2 b)で示される化合物の $Q^{3b}$ の窒素原子が保護されていれば、必要に応じて脱保護することにより、一般式(VIII a-2 a)で示される化合物が得られる。

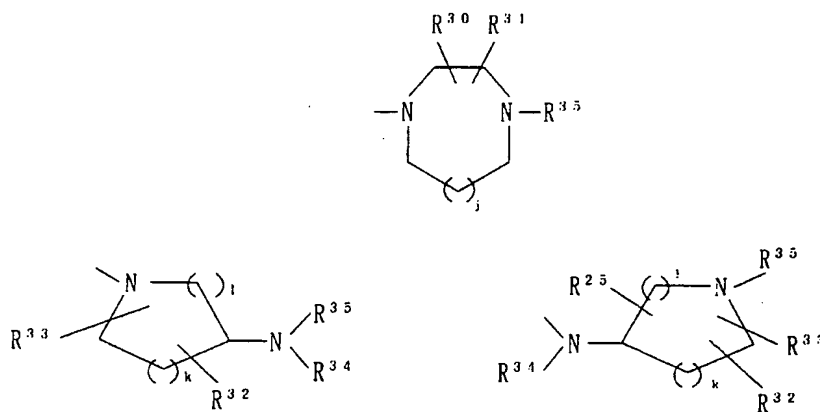
また、一般式(VIII a-2 a)で示される化合物は、以下に述べる製造方法により得られる、以下の一般式(VIII a-2 c)で示される化合物の $Q^{3d}$ の窒素の保護基を必要に応じて適当な方法により除去することにより得られる。



[式中、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$  および  $X^8$  は前記に同じ。 $Q^{3d}$  は下記の



基のいずれかを意味する。



(基中、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ および $R^{33}$ は、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ および $R^{33}$ の結合する炭素原子が窒素原子に隣り合わない時はそれぞれ独立して、  
 水素原子、  
 アルキル基、  
 水酸基、  
 メトキシメチル基あるいはテトラヒドロピラニル基等で保護した水酸基、  
 ヒドロキシアルキル基、  
 メトキシメチル基あるいはテトラヒドロピラニル基等で水酸基を保護したヒドロキシアルキル基、  
 アルコキシル基、  
 アルコキシアルキル基、  
 ジアルコキシアルキル基、  
 ジアルキルアミノ基、  
 第三級ブトシカルボニル基でアミノ基を保護したモノアルキルアミノ基、  
 ジアルキルアミノアルキル基、  
 第三級ブトシカルボニル基でアミノ基を保護したモノアルキルアミノアルキル基、

ジアルキルアミノカルボニル基、

ジアルキルアミノカルボニルアルキル基、

ジアルキルアミノアルキルオキシ基、

第三級ブトシカルボニル基でアミノ基を保護したモノアルキルアミノアルキルオキシ基、

第三級ブトシカルボニル基でアミノ基を保護したモノアルキルアミノカルボニルアルキルオキシ基、

ジアルキルアミノカルボニルアルキルオキシ基、

ジアルキルアミノアルキルオキシ基、

第三級ブトシカルボニル基でアミノ基を保護したモノアルキルアミノアルキルオキシ基、

カルバモイル基、

モノアルキルカルバモイル基、

ジアルキルカルバモイル基、

カルバモイルアルキル基、

モノアルキルカルバモイルアルキル基、

ジアルキルカルバモイルアルキル基、

ピロリジノカルボニル基、

ピロリジノカルボニルアルキル基、

ピペリジノカルボニル基、

ピペリジノカルボニルアルキル基、

モルホリノカルボニル基、

モルホリノカルボニルアルキル基、

または

ジアルキルアミノカルボニルアルキルオキシ基等を意味する。

$R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ および $R^{33}$ の結合する炭素原子が窒素原子に隣り合う時はそ

れぞれ独立して、  
水素原子、  
アルキル基、  
メトキシメチル基あるいはテトラヒドロピラニル基等で水酸基を保護したヒドロキシアルキル基、  
アルコキシアルキル基、  
ジアルコキシアルキル基、  
ジアルキルアミノアルキル基、  
第三級ブトシカルボニル基でアミノ基を保護したモノアルキルアミノアルキル基、  
ジアルキルアミノカルボニル基、  
ジアルキルアミノカルボニルアルキル基、  
カルバモイル基、  
モノアルキルカルバモイル基、  
カルバモイルアルキル基、  
モノアルキルカルバモイルアルキル基、  
ピロリジノカルボニル基、  
ピロリジノカルボニルアルキル基、  
ピペリジノカルボニル基、  
ピペリジノカルボニルアルキル基、  
モルホリノカルボニル基、  
モルホリノカルボニルアルキル基、  
または  
ジアルキルアミノアルキルオキシアルキル基等を意味する。

また、 $R^{30}$ および $R^{31}$ 、 $R^{32}$ および $R^{33}$ は一緒になって、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の環状炭化水素または置換基を有すること

もある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基を意味してもよく、

$R^{34}$ は

アルキル基、

水酸基を保護したヒドロキシアルキル基、

水酸基を保護したヒドロキシアルキルカルボニル基、

水酸基を保護したヒドロキシアルキルスルホニル基、

アルコキシアルキル基、

アルコキシアルキルカルボニル基、

アルコキシアルキルスルホニル基、

アルキルカルボニル基、

アルキルカルボニルアルキル基、

アルキルスルホニル基、

アルキルスルホニルアルキル基、

アルコキシカルボニル基、

アルコキシカルボニルアルキル基、

アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、

アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、

ジアルキルアミノアルキル基、

第三級ブトシカルボニル基でアミノ基を保護したモノアルキルアミノアルキル基、

ジアルキルアミノカルボニル基、

ジアルキルアミノカルボニルアルキル基等を意味する。

$R^{32}$ と $R^{34}$ あるいは $R^{33}$ と $R^{34}$ は一緒になって、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基を意味しても良い。

$R^{35}$ は第三級ブトシカルボニル基、ベンジル基またはトリフェニルメチル基等の一般的窒素原子の保護基を意味する。jおよびkは0または1の整数を意味

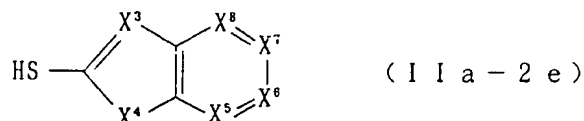
する。1は1から3の整数を意味する。ただし、kと1の和は1から4の整数を意味する。)]

既知の方法あるいはその応用により得られる一般式 (I I I c)



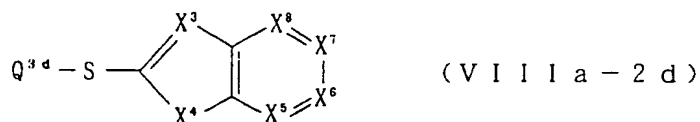
[式中、 $Q^{3d}$ は前記に同じ。]

で示されるアミノ化合物を適当な塩基ならびに酸化剤存在下、一般式 (I I a - 2 e)



[式中、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$  および  $X^8$  は前記に同じ。]

で示される縮合複素環のチオール体と反応させることにより、一般式 (V I I I a - 2 d)



[式中、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$ 、 $X^8$  及び  $Q^{3d}$ は前記に同じ。]

で示される化合物を得ることができる。

得られた一般式 (V I I I a - 2 d) で示される化合物を不活性溶媒中、適当な塩基存在下、酸化することにより一般式 (V I I I a - 2 c) で示される化合物を得ることができる。

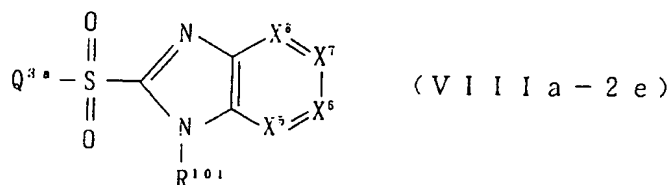
一般式 (I I I c) で示される既知の方法あるいはその応用により得られるアミノ化合物を適当な塩基ならびに酸化剤存在下、水、アルコール類、ジオキサンあるいはこれらの混合溶媒中、一般式 (I I a - 2 e) で示されるチオールを零

下10℃から50℃で反応させることにより、一般式(VII Ia-2d)で示される化合物を得ることができる。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物などを挙げることができる。酸化剤としては酸素、塩素、臭素、沃素、次亜塩素酸などが挙げられる。得られた一般式(VII Ia-2d)で示される化合物を適当な塩基存在下、水、アルコールあるいはこれらの混合溶媒中、零下30℃から60℃で、過マンガン酸カリウム、過酸化水素などの無機酸化剤あるいは3-クロロ過安息香酸などの有機酸化剤を反応させることにより、一般式(VII Ia-2c)で示される化合物が得られる。

一般式(VII Ia-2c)で示される化合物の窒素原子の保護基の除去は、通常用いられる方法により、除去することができる。すなわち、第三級ブトキシカルボニル基の場合には、適当な酸、例えば酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去することができる。また、ベンジル基のごときアリールメチル基はパラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することができ、トリフェニルメチル基は、適当な酸、例えばギ酸、酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去できる。また、ベンジル基のごときアリールメチル基は液体アンモニア中、金属ナトリウムを用いるバーチ還元により除去することができ、パラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することもでき、一般式(VII Ia-2a)で示される化合物を得ることができる。

また、一般式(VII Ia-2a)で示される化合物の内、一般式(VII Ia-2e)



[式中、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $R^{101}$  および  $Q^{3a}$  は前記に同じ。]

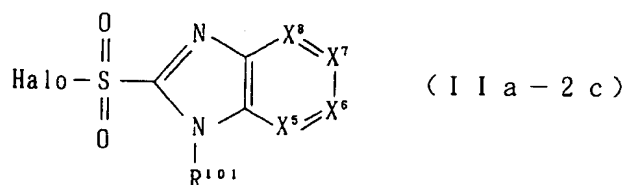
で示される化合物は、以下に述べる製造方法によって得られる一般式 (VIII a-2 f) で示される化合物の  $Q^{3d}$  の窒素の保護基を除去することによっても得られる。

すなわち、既知の方法あるいはその応用により得られる一般式 (III c)



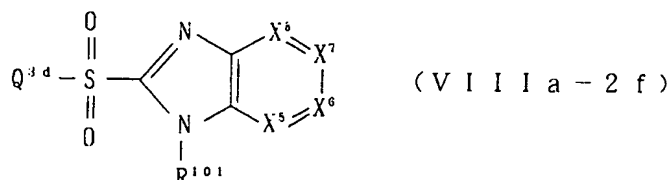
[式中、 $Q^{3d}$  は前記に同じ。]

で示されるアミノ化合物を、一般式 (II a-2 c)



[式中、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $R^{101}$  および  $Halo$  は前記に同じ。]

で示される酸ハロゲン化物と反応させることにより、一般式 (VIII a-2 f)



[式中、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $R^{101}$  および  $Q^{3d}$  は前記に同じ。] で示される化合物を得ることができる。

一般式 (II a-2 d) で示される化合物を水あるいは水および酢酸等の有機カルボン酸の混合溶媒中、 $0^{\circ}\text{C}$  から  $30^{\circ}\text{C}$  で塩素ガスなどのハロゲンを用いて 10 分から 6 時間反応させることにより、対応するスルホニルクロリドが生成する。生成したスルホニルクロリドを、適当な溶媒に溶解した一般式 (III c) で示されるアミノ化合物に、零下  $50^{\circ}\text{C}$  から  $40^{\circ}\text{C}$  で加えることにより一般式 (VIII a-2 f) で示される化合物を得ることができる。

一般式 (II a-2 d) で示される化合物とハロゲンとの反応は、必要ならば塩化第二鉄などのルイス酸を触媒として、通常、水あるいは 10～90% の酢酸水溶液中、 $0^{\circ}\text{C}$  から  $20^{\circ}\text{C}$  で行われ、ハロゲンとしては塩素ガスが用いられる。生成した酸塩化物 (II a-2 c) と一般式 (III c) で示されるアミンの反応は、水、エタノールなどのアルコール溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、アセトン等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中、零下  $20^{\circ}\text{C}$  から  $50^{\circ}\text{C}$  で、必要ならば塩基存在下に行い、一般式 (VIII a-2 f) で示される化合物を得ることができる。塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ

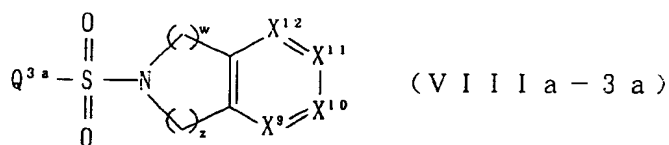


[5. 4. 0] ウンデクー７－エン（DBU）のような有機塩基などを挙げることができる。

一般式（V I I I a－2 f）で示される化合物の窒素原子の保護基の除去は、通常用いられる方法により、除去することができる。すなわち、第三級ブトキシカルボニル基の場合には、適当な酸、例えば酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去することができる。また、ベンジル基のごときアリールメチル基はパラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することができ、トリフェニルメチル基は、適当な酸、例えばギ酸、酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去できる。また、ベンジル基のごときアリールメチル基は液体アンモニア中、金属ナトリウムを用いるバーチ還元により除去することができ、パラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することもでき、一般式（V I I I a－2 e）で示される化合物を得ることができる。

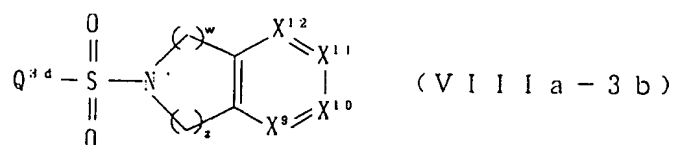
<一般式（V I I I a－3 a）で示される化合物の合成>

一般式（V I I I a）で示される化合物の内、一般式（V I I I a－3 a）



[式中、X<sup>9</sup>、X<sup>10</sup>、X<sup>11</sup>、X<sup>12</sup>、Q<sup>3a</sup>、wおよびzは前記に同じ。]

で示される化合物は、以下に述べる製造方法によって得られる一般式（V I I I a－3 b）



[式中、 $\text{X}^9$ 、 $\text{X}^{10}$ 、 $\text{X}^{11}$ 、 $\text{X}^{12}$ 、 $\text{Q}^{3d}$ 、 $w$ および $z$ は前記に同じ。]

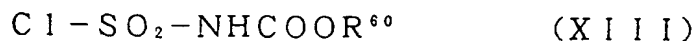
で示される化合物の $\text{Q}^{3d}$ の窒素の保護基を除去することにより得ることができる。

すなわち、一般式 (III c)



[式中、 $\text{Q}^{3d}$ は前記に同じ。]

で示されるアミノ化合物を、適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、クロロスルホニル イソシアナートとアルコールより得られる一般式 (XIII)



[ $\text{R}^{60}$ は第三級ブチル基、ベンジル基、パラメトキシベンジル基またはパラニトロベンジル基等の容易に除去できる基を示す。]

で示される化合物を反応させることにより、一般式 (XIV)



[式中、 $\text{R}^{60}$ および $\text{Q}^{3d}$ は前記に同じ。]

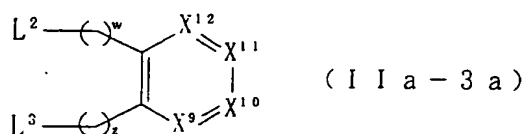
で示される化合物を合成することができる。

一般式 (XIV) で示される化合物の窒素原子上の保護基の除去を行い、一般式 (XV)



[式中、 $\text{Q}^{3d}$ は前記に同じ。]

で示される化合物が得られ、得られた (XV) を適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、一般式 (II a - 3 a)



[式中、 $\text{X}^9$ 、 $\text{X}^{10}$ 、 $\text{X}^{11}$ 、 $\text{X}^{12}$ 、 $w$ および $z$ は前記に同じ。 $\text{L}^2$  および $\text{L}^3$  は各々独立して、塩素、臭素、沃素、メチルスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基などの有機化学的に多用される脱離基を意味する。]

で示される化合物と反応させることにより、一般式(V I I I a - 3 b)で示される化合物を合成することができる。

一般式(I I I c)と一般式(X I I I)の反応は、塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデクー7-エン(DBU)のような有機塩基などが使用でき、溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、アセトン等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中、零下70℃から100℃で行い、一般式(X I V)で示される化合物を合成できる。

一般式(X I V)で示される化合物の窒素原子上の保護基の除去は、第三級ブトキシカルボニル基の場合には、適当な酸、例えば酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去することができる。また、ベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基またはパラメトキシベンジルオキシカルボニル基のごときアリアルメチル基はパラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することができ、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基の場合には、適当な酸、例えば酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、トリフルオロ酢

酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去でき、一般式 (XV) で示される化合物を得ることができる。

一般式 (XV) で示される化合物と一般式 (I I a - 3 a) で示される化合物の反応は、エタノールなどのアルコール溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、アセトン等の溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、アセトアミドあるいはこれらの混— 媒中、塩基存在下、零下20℃から150℃で行い、一般式 (V I I I a - 3 b) で示される化合物を得ることができる。塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムまたはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ [5, 4, 0] ウンデク-7-エン (DBU) のような有機塩基などを挙げるができる。

一般式 (V I I I a - 3 b) で示される化合物の窒素原子の保護基の除去は、通常用いられる方法により、除去することができる。すなわち、第三級ブトシカルボニル基の場合には、適当な酸、例えば酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去することができる。また、ベンジル基のごときアリールメチル基はパラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することができ、トリフェニルメチル基は、適当な酸、例えばギ酸、酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去できる。また、ベンジル基のごときアリールメチル基は液体アンモニア中、金属ナトリウムを用いるバーチ還元により除去することができ、パラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することもでき、一般式 (V I I I a - 3 a) で示される化合物を得ることができる。

<<一般式 (I V a) ~ (I V d) で示される化合物と一般式 (V I I I a) で

示される化合物の反応>>

例えば、一般式 (IVa) ~ (IVd) で示されるカルボン酸の適当な活性化物としては、一般式 (IVa) ~ (IVd) で示されるカルボン酸を、クロロギ酸イソブチルのようなクロロギ酸エステルと反応させ、無水物とすることで得られるような混合酸無水物、塩化チオニルのごとき無機酸ハロゲン化物を用いて製造したアシルクロリドのような酸ハロゲン化物、パラニトロフェノールのようなフェノール類、ペンタフルオロフェニルトリフルオロアセテートと反応させた活性エステル類、N-ヒドロキシベンズトリアゾールあるいはN-ヒドロキシクシンイミドと反応させた活性エステル、通常のアミノ酸合成で使用されるようなN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドまたはN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩との反応生成物、シアノホスホン酸ジエチルとの反応生成物(塩入法)、トリフェニルホスフィンおよび2, 2'-ジピリジルジスルフィッドとの反応生成物(向山法)などを挙げることができる。

このようにして得られたカルボン酸の活性化物と、一般式 (VIIa) で示される化合物を、通常適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、零下78℃から150℃で反応させることにより、一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体を得ることができる。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルコキシド、水酸化物または水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリ

ン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ [5. 4. 0] ウンデク-7-エン (DBU) のような有機塩基などを挙げることができる。

不活性な溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド、スルホランなどを挙げることができる。

[製造方法-2-(1)]

アシル化される一般式 (VII Ia)



[式中、 $Q^{3a}$ および $Q^A$ は前記に同じ。]

で示される化合物の $Q^{3a}$ の窒素原子が一級または二級のアミンである場合には、塩基として、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ [5. 4. 0] ウンデク-7-エン (DBU) のような有機塩基などが好適であり、溶媒としては、不活性溶媒の他にエタノール、ブタノール等のアルコール系溶媒、酢酸エチルエステルなどのエステル系溶媒も使用できる。

[製造方法-2-(2)]

アシル化される一般式 (VII Ia)



[式中、 $Q^{3a}$ および $Q^A$ は前記に同じ。]

で示される化合物の $Q^{3a}$ の窒素原子がアミド結合を形成する窒素原子である場合には、塩基としては、例えば、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属のアルコキシド、または水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキル

リチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、またはジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げることができる。また、不活性な溶媒としては、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミドなどが好ましい。

[製造方法-3]

一般式(VII Ia)



[式中、 $Q^{3a}$ および $Q^A$ は前記に同じ。]

で示される化合物の $Q^{3a}$ の窒素原子がアミドを構成する窒素原子である場合、一般式(VII Ia)で示される化合物の窒素原子を、以下の一般式(Va)～(Vd)で示される化合物



[上記式中、 $Q^1$ 、 $Q^{2b}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{20}$ 、 $m1$ および $L^1$ は前記に同じ。]

によりアルキル化して、本発明のスルホニル誘導体を製造する方法。

一般式(VII Ia)で示される化合物の $Q^{3a}$ の窒素原子がアミド結合の窒素原子である場合、一般式(VII Ia)で示される化合物の $Q^{3a}$ の窒素原子を一般式(Va)～(Vd)で示される化合物によりアルキル化することで、一般式(I)で示されるスルホニル誘導体を合成することができる。すなわち、一般式(VII Ia)で示される化合物を適当な塩基存在下、不活性溶媒中、零下78℃から150℃で、一般式(Va)～(Vd)で示される化合物と0.5時間から120時間反応させ、窒素原子のアルキル化を行い、一般式(I)で示される

スルホニル誘導体を得ることができる。

塩基としては、例えば、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属のアルコキシド、または水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、またはジアザビシクロ[5.4.0]ウンデクー7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げることができ、不活性な溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、トルエン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミドなどが好ましい。

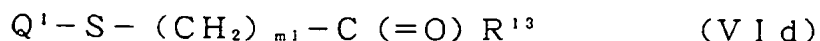
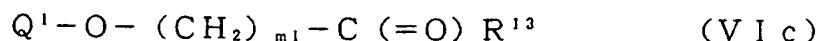
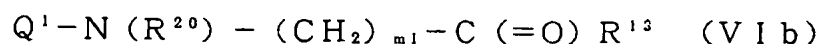
#### [製造方法-4]

一般式(VII Ia)



[式中、 $Q^{3a}$ および $Q^A$ は前記に同じ。]

で示される化合物の $Q^{3a}$ の窒素原子が一級または二級のアミンである場合、以下の一般式(VI a)～(VI d)で示されるカルボニル化合物



[上記式中、 $Q^1$ 、 $Q^{2b}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{20}$ および $m1$ は前記に同じ。]

とイミンを形成させ還元することによりスルホニル誘導体(I)を製造する方法。

一般式(VII Ia)で示される化合物の $Q^{3a}$ の窒素原子がアミンである場合、一般式(VII Ia)で示される化合物と一般式(VI a)～(VI d)で示されるカルボニル化合物を、通常、不活性溶媒中、必要であれば酢酸等の有機酸、塩酸等の鉱酸あるいは塩化アルミニウム等のルイス酸の存在下、零下20℃から



150℃で、0.5時間から120時間、イミンを形成させ、生成したイミンを不活性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素ホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素還元剤、あるいはパラジウム炭素触媒などの接触還元触媒により、0.5時間から120時間、10℃から110℃で水素化することにより一般式(I)で示されるスルホニル誘導体を得ることができる。

不活性溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド、スルホラン等が好適である。

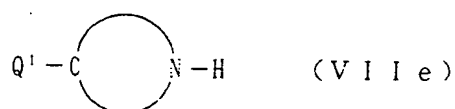
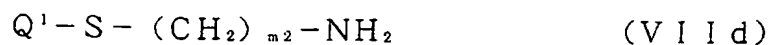
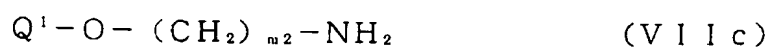
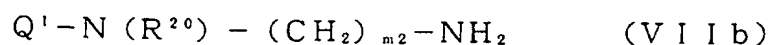
[製造方法-5]

一般式(VII Ia)

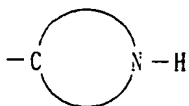


[式中、 $Q^{3a}$ および $Q^A$ は前記に同じ。]

で示される化合物の $Q^{3a}$ が一級あるいは二級のアミンである場合、一般式(VII Ia)で示される化合物をホスゲン、トリホスゲンまたはカルボニルジイミダゾールなどの試薬を用いて、一般式(VII a)~(VII d)で示される一級アミンあるいは一般式(VII e)で示される二級アミンのある化合物



[上記式中、 $Q^1$ 、 $Q^{2a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $m2$ および  
基



は前記に同じ。]

と反応させ尿素誘導体を形成する反応を用いる方法。

一般式(VII Ia)で示される化合物の $Q^{3a}$ がアミンであれば、一般式(VII a)～(VII d)で示される一級あるいは一般式(VII e)で示される二級アミンの化合物およびホスゲン、トリホスゲン、1, 1'-カルボニルジイミダゾールなどの試薬を作用させ、尿素誘導体となる一般式(I)で表される本発明のスルホニル誘導体に導くことが可能である。

反応はホスゲン、トリホスゲン、1, 1'-カルボニルジイミダゾールなどの試薬に、一般式(VII a)～(VII d)で示される一級アミンあるいは一般式(VII e)で示される二級アミンのある化合物および一般式(VII Ia)で示される化合物を、必要ならば塩基存在下、不活性な溶媒中、順次に反応させることにより合成できる。不活性な溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド、スルホラン等を挙げることができ、好ましくはジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエンである。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジ

ン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデク-7-エン (DBU) のような有機塩基などを挙げることができ、反応は零下70℃から110℃の範囲で行えばよい。

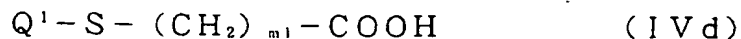
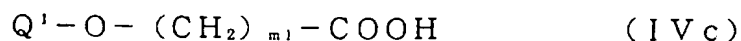
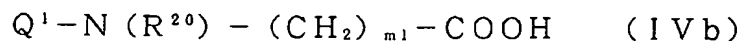
[製造方法-6]

一般式 (V I I I a)



[式中、 $Q^{3a}$ および $Q^A$ は前記に同じ。]

で示される化合物の $Q^{3a}$ の窒素原子が一級または二級のアミンである場合、既知のイソシアナート誘導体 ( $Q^1-Q^{2b}-N=C=O$ ) [式中、 $Q^1$  および  $Q^{2b}$  は前記に同じ。] あるいは一般式 (I V a) ~ (I V d) で示されるカルボン酸



[上記式中、 $Q^1$ 、 $Q^{2b}$ 、 $R^{20}$ および $m1$ は前記に同じ。]

より生成させたイソシアナートを、一般式 (V I I I a) で示されるアミンに反応させることによって、尿素基を有する一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体を製造する方法。

一般式 (V I I I a) で示される化合物の $Q^{3a}$ がアミンである場合には、一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体は、一般式 (V I I I a) で示される化合物と既知のイソシアナート誘導体を、不活性溶媒中、零下20℃から100℃で0.5時間から120時間反応させることにより得ることができる。

イソシアネート誘導体は、一般式 (I V a) ~ (I V d) で示されるカルボン酸より合成することもできる。すなわち、一般式 (I V a) ~ (I V d) で示されるカルボン酸を、塩化チオニルあるいはオキザリルクロリド等で酸ハロゲン化合物とし、不活性溶媒中、0℃から60℃の範囲でアジ化ナトリウムと反応させた

後加熱する方法、一般式 (IVa) で示されるカルボン酸をクロロギ酸イソブチルのようなクロロギ酸エステル類と反応させ混合酸無水物とし、アジ化ナトリウムと反応させた後、加熱する方法あるいは一般式 (IVa) ~ (IVd) で示されるカルボン酸をテトラヒドロフラン、クロロホルムあるいはトルエン等の不活性溶媒中、零下 20℃ から 110℃ でエステル経由でヒドラジドに導き、さらに亜硝酸またはそのアルキルエステルを反応させてアシルアジドに導き、クロロホルム、ジクロロエタン、トルエン、キシレン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、20℃ から 150℃ で加熱する方法によっても合成できる。

一般式 (IVa) ~ (IVd) で示されるカルボン酸をトリエチルアミン等の塩基存在下、不活性溶媒中、ジフェニルホスホリルアジドと 10℃ から 100℃ の範囲で反応させ、次いで一般式 (VIIa) で示されるアミンに反応させることによっても、一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体を製造することができる。

#### [製造方法-7]

スルホニル化される一般式 (Ia)



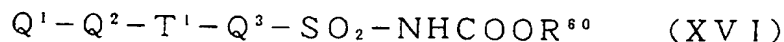
[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^{3*}$ および $T^1$ は前記に同じ。]

で示される化合物中の $Q^{3*}$ の窒素原子が一級あるいは二級のアミンである場合には、適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、クロロスルホニルイソシアナートとアルコールより得られる一般式 (XIII)



[式中、 $R^{60}$ は前記に同じ。]

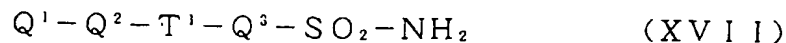
で示される化合物を反応させることにより、一般式 (XVI)



[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $R^{60}$ および $T^1$ は前記に同じ。]

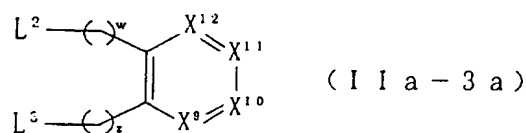
で示される化合物を合成することができる。

一般式 (X V I) で示される化合物の窒素原子上の保護基の除去を行い、一般式 (X V I I)



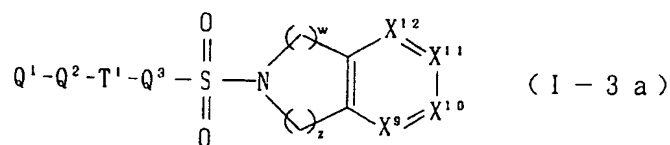
[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$  および  $T^1$  は前記に同じ。]

で示される化合物が得られ、得られた一般式 (X V I I) で示される化合物を適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、一般式 (I I a - 3 a)



[式中、 $X^9$ 、 $X^{10}$ 、 $X^{11}$ 、 $X^{12}$ 、 $L^2$ 、 $L^3$ 、 $w$  および  $z$  は前記に同じ。]

で示される化合物と反応させることにより、一般式 (I) で示される化合物の内、以下の一般式 (I - 3 a) で示される化合物を合成することができる。



[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $T^1$ 、 $X^9$ 、 $X^{10}$ 、 $X^{11}$ 、 $X^{12}$ 、 $w$  および  $z$  は前記に同じ。]

一般式 (I a) で示される化合物と一般式 (X I I I) で示される化合物の反応は、塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ [5, 4, 0] ウンデカ-7-エン (DBU) のような有機塩基などが使用でき、溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、ペ

ンゼン、トルエン、アセトン等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中、零下7.0℃から100℃で行い、一般式(XVI)で示される化合物を合成できる。

一般式(XVI)で示される化合物の窒素原子上の保護基の除去は、第三級ブトキシカルボニル基の場合には、適当な酸、例えば酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去することができる。また、ベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基またはパラメトキシベンジルオキシカルボニル基のごときアリールメチル基はパラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することができ、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基の場合には、適当な酸、例えば酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去でき、一般式(XVII)で示される化合物を得ることができる。

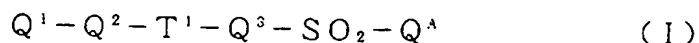
一般式(XVII)で示される化合物と一般式(IIa-3a)で示される化合物の反応は、エタノールなどのアルコール溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、アセトン等の溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、アセトアミドあるいはこれらの混合溶媒中、塩基存在下、零下20℃から150℃で行い、一般式(I)で示される化合物の内、一般式(I-3a)で示される化合物を得ることができる。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、またはピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げることができる。

一般式(I-3a)で示される化合物は必要であれば、一般的方法により保護基の除去を行うことができる。

[製造方法-8]

遷移金属触媒を用いるカップリング反応により、一般式 (I)



[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q$ 、 $Q^4$  および  $T^1$  は前記に同じ。]

で示されるスルホニル誘導体を合成する方法。

一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体の  $Q^1$  の構造にハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基か、またはハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアルケニル基が存在する場合には、遷移金属触媒を用い、硼酸基の置換したアリール化合物とカップリング反応させることができる。

一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体の  $Q^1$  の構造にアルケニル基が存在すれば、遷移金属触媒を用いハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基とカップリングさせることが可能である。

同様に一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体の  $Q^1$  の構造に硼酸基の置換したアリール基がある場合には、ハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール化合物またはハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアルケニル化合物とカップリング反応させることができる。

一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体の  $Q^1$  の構造中にハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基があれば、アルケニル化合物と遷移金属触媒を用いてカップリングさせ、一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体を得ることが可能である。このようにして得られた一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体は、必要に応じて脱保護すればよい。

一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体の  $Q^1$  の構造にハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基か、またはハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアルケニル基が存在する場合には、ベンゼン-水、トルエン-水などの2相系溶媒、N、N-ジ

メチルホルムアミドなどのアミド系溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒中、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、磷酸カリウム、炭酸セシウムなどの塩基または弗化セシウム等の中性塩存在下、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）などの遷移金属触媒を用いて、20℃から150℃の範囲で硼酸基の置換したアリール誘導体と0.5時間から120時間カップリング反応させることができる。

一般式（I）で示されるスルホニル誘導体のQ<sup>1</sup>の構造に硼酸基の置換したアリール基がある場合には、同様にハロゲン原子、またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール化合物、ハロゲン原子、またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアルケニル誘導体とカップリング反応させることができる。

また、一般式（I）で示されるスルホニル誘導体のQ<sup>1</sup>の構造にアルケニル基または硼酸基の置換したアルケニル基が存在すれば、酢酸パラジウムなどの遷移金属触媒を用い、適当な塩基存在下、ハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基とN，N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒中、20℃から150℃の範囲で0.5時間から120時間カップリング反応させることができる。

同様に一般式（I）で示されるスルホニル誘導体のQ<sup>1</sup>の構造に硼酸基の置換したアリール基のある場合には、ハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール誘導体、ハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアルケニル誘導体とカップリング反応させることができる。

一般式（I）で示されるスルホニル誘導体のQ<sup>1</sup>の構造にハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基が存在すれば、アルケニル化合物と遷移金属触媒を用いてカップリングさせ、一般式（I）で示されるスルホニル誘導体を得ることが可能である。このようにして得られた一般式

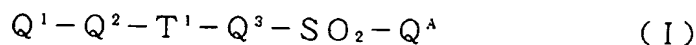


(I) で示されるスルホニル誘導体は、必要に応じて脱保護することにより、置換基を変換した一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体を得ることができる。

[製造方法-9]

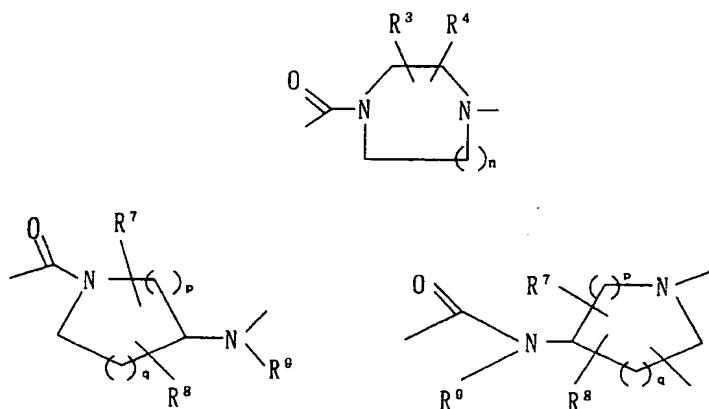
チオアミド型スルホンアミド誘導体、アミドオキシム型スルホンアミド体およびヒドラゾノ型スルホンアミド体の製造方法

一般式 (I)



[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$  および  $T^1$  は前記に同じ。]

で示されるスルホニル誘導体の  $T^1-Q^3$  が、



[式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  は前記に同じ。 $n$  は 1 または 2 の整数を意味する。 $p$  は 1 から 3 の整数を意味する。 $q$  は 0 から 3 の整数を意味する。ただし、 $p$  および  $q$  の和は 3 または 4 の整数を意味する。] を意味し、一般式 (I) における  $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$  における  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  およびこれらに置換できる置換基上にアミン、アルキルアミン、アミド、水酸基、カルボン酸基を持つ置換基が存在しない場合、

一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体に不活性溶媒中、五硫化二磷あるいはローソン試薬 (2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド) を零下 30℃ から 150℃、必

要であれば不活性溶媒中、0℃から120℃で反応させることにより、チオアミド型スルホンアミド誘導体(I)が得られる。不活性な溶媒の例としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、ならびにこれらの混合溶媒があげられる。

得られたチオアミド型スルホンアミド誘導体を、ヒドロキシルアミン、置換基を有していてもよいアルコキシアミン、ヒドラジンあるいは置換基を有していてもよいヒドラジンまたはこれらの塩を、必要であれば塩化水銀(II)等の水銀触媒の存在下、零下30℃から150℃、必要であれば適当な溶媒中、0℃から120℃で反応させることにより一般式(I)で示されるスルホンアミド誘導体を得られる。溶媒としてはエタノール等のアルコール系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、およびこれらの混合溶媒があげられる。

また、一般式(I)で示されるスルホン誘導体に、オキシ塩化磷、五塩化磷などのハロゲン化剤、あるいはメアーバイン試薬などのアルキル化剤を、零下30℃から140℃、必要であれば例えば、クロロホルムなどの不活性溶媒であるハロゲン系溶媒中、0℃から80℃で反応させ、イミノクロリドあるいはイミノエーテルとし、このイミノクロリドあるいはイミノエーテルに不活性溶媒中、0℃から80℃、好ましくは20℃から60℃で、必要ならば塩基触媒存在下、ヒドロキシルアミンあるいは置換基を有してもよいアルコキシアミンまたはこれらの塩を反応させることにより、一般式(I)で示されるスルホン誘導体を得られる。

不活性な溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジ

オキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒を挙げることができる、特にハロゲン化アルキル系溶媒が好ましい。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルコキシド、水酸化物または水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げるができる。

#### [製造方法-10]

##### N-オキシド化

一般式(I)で表されるスルホニル誘導体において、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $T^1$ あるいはこれらに置換し得る置換基上に、窒素原子を含む複素環式芳香環、脂肪族の3級アミンがある場合、一般式(I)で表されるスルホニル誘導体を水、酢酸などの溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどのベンゼン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、あるいはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒中で過酸化水素、メタクロロ過安息香酸、あるいは第三ブチルヒドロペルオキシドなどの過酸化物を、零下40℃から60℃で、0.5時間から120時間、好ましくは零下20℃から20℃で反応させることで、N-オキシド誘導体の一般式(I)で示されるスルホニル誘導体を得ることができる。

#### [製造方法-11]

##### 窒素原子の4級化

一般式 (I) で表されるスルホニル誘導体において、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $T^1$  あるいはこれらに置換し得る置換基上に窒素原子を含む複素環式芳香環、脂肪族の3級アミンがある場合、一般式 (I) で表されるスルホニル誘導体に、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オンなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシド、スルホランなどのスルホキシド系溶媒中で、沃化メチル、沃化エチルなどのハロゲン化アルキルを、零下10℃から150℃、好ましくは0℃から80℃で反応させることで、4級アミノ体の一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体を得る。

#### [製造方法-12]

##### スルホキシド化およびスルホン化

一般式 (I) で表されるスルホニル誘導体において、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $T^1$  あるいはこれらに置換し得る置換基上に、硫黄原子を含む複素環、脂肪族のチオエーテルがある場合、一般式 (I) で表されるスルホニル誘導体を水、酢酸などの溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどのベンゼン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、あるいはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒中で、過酸化水素、メタクロロ過安息香酸、あるいは第三ブチルヒドロペルオキシドなどの過酸化物を、零下40℃から60℃で、0.5時間から120時間、好ましくは零下20℃から20℃で反応させることで、スルホキシドあるいはスルホンの一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体を得ることができる。

#### [製造方法-13]

##### アミノ化-1

一般式 (I) で表されるスルホニル誘導体において、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $T^1$  あるいはこれらに置換し得る置換基上に、ニトリル基がある場合、通常用い

られる一般的方法により、これをアミノ基に変換できる。例えば、一般式 (I) で表されるスルホニル誘導体を、必要ならば、ジエチルエーテル等の脂肪族エーテル系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化アルキル系溶媒、ベンゼン等の非プロトン性溶媒又はこれらの混合溶媒中、塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素の存在下、等量～大過剰のメタノール、エタノール、プロパノール等の炭素数 1～4 のアルコールを、零下 10℃～60℃で、3時間～120時間作用させ、イミノエーテル体とし、得られたイミノエーテル体をエタノール、プロパノール等の炭素数 1～4 のアルコール類、ジエチルエーテル等の脂肪族エーテル系溶媒、クロロホルム等のハロゲン化アルキル系溶媒、ベンゼン等の非プロトン性溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中あるいはこれらの混合溶媒中、アンモニウム、置換基を有してもよいモノアルキルアミンまたは置換基を有してもよいジアルキルアミンあるいはこれらの炭酸塩、酢酸塩を、零下 10℃から 140℃で、0.5時間から 200時間、好ましくはエタノール中、零下 8℃から 30℃で、10時間から 96時間反応させることにより、アミノ基を持った一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体を得ることができる。

#### [製造方法-14]

##### アミノ化-2

一般式 (I) で表されるスルホニル誘導体において、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $T^1$  あるいはこれらに置換し得る置換基上に、1級あるいは2級アミノ基のある場合、通常用いられる一般的方法によりこれを置換アミノ基に変換できる。

例えば、一般式 (I) で表されるスルホニル誘導体をジエチルエーテル等の脂肪族エーテル系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化アルキル系溶媒、ベンゼン等の非プロトン性溶媒又はこれらの混合溶媒中、必要ならば塩基触媒存在下、アミド化合物あるいはニトリル化合物より合成したイミノエーテル、イミノクロリドまたはそれらの塩と零下 10℃から 140℃で、0.5時間から

200時間、好ましくは0℃から80℃で、10時間から96時間反応させることにより、アミジノ基を持った一般式(I)で示されるスルホニル誘導体を得ることができる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物、またはピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機塩基が挙げることができる。

[製造方法-15]

N-ニトリル化

一般式(I)で表されるスルホニル誘導体において、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $T^1$ あるいはこれらに置換し得る置換基上に、一級あるいは二級のアミンのある場合、通常用いられる一般的方法によりこれをシアノ化できる。

例えば、一般式(I)で表されるスルホニル誘導体を、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒中、酢酸ナトリウム等の塩および塩基存在下、零下10℃から110℃、好ましくは0℃から60℃で、臭化シアンを反応させることにより、窒素原子上にニトリル基を有する一般式(I)で表されるスルホニル誘導体を得ることができる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物、またはピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機塩基を挙げることができる。

[製造方法-16]

アミドキシム化、カルボキサミド-O-アルキルオキシム化

一般式(I)で表されるスルホニル誘導体において、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、

T<sup>1</sup> あるいはこれらに置換し得る置換基上に、ニトリル基がある場合、通常用いられる一般的方法によりこれをアミドキシム基、カルボキサミドーOーアルキルオキシム基に変換できる。

例えば、一般式 (I) で表されるスルホニル誘導体を、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、トルエン等の非プロトン性溶媒、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシドなどの溶媒又はこれらの混合溶媒中、零下10℃から110℃、好ましくは0℃から60℃で、必要ならば塩基触媒存在下、ヒドロキシルアミンあるいは置換基を有してもよいアルコキシアミンまたはこれらの塩を反応させることにより、アミドキシム基またはカルボキサミドーOーアルキルオキシム基を有する一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体を得ることができる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ [5, 4, 0] ウンデクー7-エン (DBU) のような有機塩基を挙げることができる。

#### [製造法-17]

##### グアニジノ化

一般式 (I) で表されるスルホニル誘導体において、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>4</sup>、T<sup>1</sup> あるいはこれらに置換し得る置換基上に、1級あるいは2級アミノ基のある場合、通常用いられる一般的方法によりこれを置換もしくは非置換グアニジノ基に変換できる。

例えば、1級あるいは2級アミノ基を持つ一般式 (I) で表されるスルホニル誘導体をジエチルエーテル等の脂肪族エーテル系溶媒、クロロホルム、ジクロロ

メタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン等の非プロトン性溶媒又はこれらの混合溶媒中、必要ならば塩基触媒存在下、N, N' -ジ第三ブトキシカルボニルチオウレアとN, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミドを縮合剤として、零下10℃から140℃で、0.5時間から200時間、好ましくは0℃から80℃で、10時間から96時間反応させた後、通常行われる第三級ブトキシカルボニル基の除去を行い、ゲアニジノ化合物である一般式(I)で表されるスルホニル誘導体を合成できる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げる事ができる。

#### [製造方法-18]

##### 窒素原子の保護基の除去

一般式(I)で表されるスルホニル誘導体において、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $T^1$ あるいはこれらに置換し得る置換基上に、アシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基のある場合、水、低級アルコールあるいはテトラヒドロフランあるいはこれらの溶媒の混液中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムのような水酸化アルカリ金属を塩基として、0℃から80℃で加水分解し、アミノ体を得ることができる。また、第三級ブトキシカルボニル基もしくはパラメトキシベンジルオキシカルボニル基のようなアシル型保護基の結合する窒素原子は、水、メタノール等のアルコール系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒中、適当な酸、例えば酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合



わせにより、0℃から80℃で窒素原子よりアシル型保護基の除去を行い、窒素-水素結合に変換できる。

また、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラ（オルト）ニトロベンジルオキシカルボニル基のようなアリアルメトキシカルボニル基の結合する窒素原子は水、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、酢酸、N，N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒またはこれらの混合溶媒中、パラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により、窒素原子よりこれらのアリアルメトキシカルボニル基の除去を行い、窒素-水素結合に変換できる。トリメチルシリル基、第三ブチルジメチルシリル基等のシリル系保護基の結合する窒素原子はジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1，2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒中、0℃から80℃で塩酸、テトラブチルアンモニウムフルオリド等の弗化水素酸塩を反応させることにより、窒素原子よりシリル基の除去を行い窒素-水素結合に変換できる。ベンジル基の結合する窒素原子では、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸等の溶媒中、0℃から80℃で、パラジウム炭素触媒等を用いる接触還元、あるいは液体アンモニア中、金属ナトリウムを用いるバーチ還元によりベンジル基の除去を行い、窒素-水素結合に変換できる。トリフェニルメチル基の結合する窒素原子では、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸等の溶媒中、0℃から80℃で、パラジウム炭素触媒等を用いる接触還元、あるいは液体アンモニア中、金属ナトリウムを用いるバーチ還元によりトリフェニルメチル基の除去を行い、窒素-水素結合に変換できる。また0℃から80℃で、適当な酸、例えばギ酸、酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより、トリフェニルメチル基の除去を行い、窒素-水素結合に変換できる。

## 〔製造方法－１９〕

## エステル加水分解

一般式（Ｉ）で表されるスルホニル誘導体において、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $T^1$ あるいはこれらに置換し得る置換基上に、アルコキシカルボニル基のある場合、メチル、エチルエステルなどでは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属などの適当な塩基で加水分解し、カルボン酸に変換できる。また、第三級ブチルエステルではトリフルオロ酢酸あるいは塩酸で処理することにより第三級ブチル基を除去でき、ベンジル基などのアリールメチル基型エステルではパラジウム炭素触媒を用いる加水素分解によりアリールメチル基を除去してカルボン酸を得ることができる。エステル基のカルボン酸残基への変換はポタシウムトリメチルシラノラートを用いても行える。

## 〔製造方法－２０〕

一般式（Ｉ）で表されるスルホニル誘導体において、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $T^1$ あるいはこれらに置換し得る置換基上に、アシルオキシ基、アリールメチルオキシ基、シリルエーテル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基がある場合、アルカノイル基およびアロイル基などのアシル基は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属などの適当な塩基で加水分解することにより、あるいはアンモニア、メチルアミンなどの有機塩基を反応させることによっても除去することができる。アリールメチル型保護基はパラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することができ、第三級ブチルジメチルシリル基などのシリルエーテル基は、テトラブチルアンモニウムフルオリド等の弗化水素酸塩により除去できる。また、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基などは酢酸、塩酸などにより除去できる。

## 〔製造方法－２１〕

一般式（Ｉ）で表されるスルホニル誘導体において、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $T^1$ あるいはこれらに置換し得る置換基上に、アミノ基がある場合、通常用いら

れるアシルハロゲン化物、カルボン酸の活性化物を用いる方法でアシル化することができ、還元的アルキル化などの方法によりアルキル化することができる。また、スルホン酸クロリドによりスルホニル化、イソシアナートあるいはカルボン酸より誘導したイソシアナートを反応させることにより、尿素誘導体となる一般式(Ⅰ)で表されるスルホニル誘導体を製造できる。

[製造方法- 2 2]

一般式(Ⅰ)で表されるスルホニル誘導体において、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $T^1$ あるいはこれらに置換し得る置換基上に、カルボキシル基がある場合、カルボキシル基を、通常用いられる活性エステル法、混合酸無水物法などによりカルバモイル基、アルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基に変換でき、還元により水酸基、アルデヒド基に変換できる。変換された水酸基あるいはアルデヒド基は通常の有機化学的方法を適用することでさらにエーテル結合形成、アミノ基への変換、アルキルアミノ基への変換など官能基変換を行うことができる。また、カルボキシル基を直接または通常の方法によりエステルに変換後、あるいは混合酸無水物とした後還元し、アルコールに変換することもできる。

[製造方法- 2 3]

フェノールの形成

一般式(Ⅰ)で表されるスルホニル誘導体において、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $T^1$ あるいはこれらに置換し得る置換基上に、アリール基に置換したメトキシ基のある場合には、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化アルキル系溶媒、トルエン等のベンゼン系溶媒中、零下78℃から110℃で塩化アルミニウム、三臭化燐、三臭化硼素のようなルイス酸、あるいはハロゲン化アルキル系溶媒、あるいはエーテル系溶媒中、零下78℃から110℃でトリメチルシリルイオダイドによりメチル基を除去し、水酸基に変換できる。

[製造方法- 2 4]

ハロゲン原子のアルキニル基への変換

一般式 (I) で示される化合物、一般式 (VIII a) で示される化合物、一般式 (VIII a-1 b) で示される化合物、(VIII a-1 c) で示される化合物、一般式 (VIII a-2 a) で示される化合物、一般式 (VIII a-2 b) で示される化合物、一般式 (VIII a-2 c) で示される化合物、一般式 (VIII a-2 d) で示される化合物、一般式 (VIII a-2 e) で示される化合物、一般式 (VIII a-3 a) で示される化合物、あるいは一般式 (VIII a-3 b) で示される化合物の芳香環に塩素、臭素、沃素が置換している場合、シリルアセチレン化合物と遷移金属触媒存在下反応させることにより、アセチレン基に変換することができる。

反応は芳香環に塩素、臭素、沃素が置換している一般式 (I) で示される化合物、一般式 (VIII a) で示される化合物、一般式 (VIII a-1 b) で示される化合物、一般式 (VIII a-1 c) で示される化合物、一般式 (VIII a-2 a) で示される化合物、一般式 (VIII a-2 b) で示される化合物、一般式 (VIII a-2 c) で示される化合物、一般式 (VIII a-2 d) で示される化合物、一般式 (VIII a-2 e) で示される化合物、一般式 (VIII a-3 a) で示される化合物、あるいは一般式 (VIII a-3 b) で示される化合物とトリメチルシリルアセチレン等のシリルアセチレンを必要ならばトリエチルアミン、ピリジン等の適当な塩基存在下、トルエン等のベンゼン系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系、またはこれらの混合溶媒中、酢酸パラジウム、トリフェニルフォスフィンを用いて、零下20℃から150℃の範囲で0.5から120時間反応させることにより塩素、臭素、沃素をシリルアセチレン基に変換できる。

得られたシリルアセチレン化合物を、メタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、水、あるいはこれらの混合溶媒中、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基で0℃～80℃で処理す

ることにより、シリル基の除去ができる。

[製造方法-25]

ハロゲン原子のニトリル基への変換

一般式(I)で示される化合物、一般式(VII Ia)で示される化合物、一般式(VII Ia-1b)で示される化合物、一般式(VII Ia-1c)で示される化合物、一般式(VII Ia-2a)で示される化合物、一般式(VII Ia-2b)で示される化合物、一般式(VII Ia-2c)で示される化合物、一般式(VII Ia-2d)で示される化合物、一般式(VII Ia-2e)で示される化合物、一般式(VII Ia-3a)で示される化合物、あるいは一般式(VII Ia-3b)で示される化合物の芳香環に塩素、臭素、沃素が置換している場合、遷移金属触媒存在下シアン化亜鉛と反応させることにより、ニトリル基に変換することができる。反応は芳香環に塩素、臭素、沃素が置換している一般式(I)で示される化合物、一般式(VII Ia)で示される化合物、一般式(VII Ia-1b)で示される化合物、一般式(VII Ia-1c)で示される化合物、一般式(VII Ia-2a)で示される化合物、一般式(VII Ia-2b)で示される化合物、一般式(VII Ia-2c)で示される化合物、一般式(VII Ia-2d)で示される化合物、一般式(VII Ia-2e)で示される化合物、一般式(VII Ia-3a)で示される化合物、あるいは一般式(VII Ia-3b)で示される化合物とシアン化亜鉛を必要ならばトリエチルアミン、ピリジン等の適当な塩基存在下、トルエン等のベンゼン系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系、またはこれらの混合溶媒中、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などの遷移金属触媒を用いて、零下20℃から150℃の範囲で0.5から120時間反応させることにより塩素、臭素、沃素をニトリル基に変換できる。

[製造方法-26]

## ハロゲン原子のトリフルオロメチル基への変換

一般式 (I) で示される化合物、一般式 (V I I I a) で示される化合物、一般式 (V I I I a - 1 b) で示される化合物、一般式 (V I I I a - 1 c) で示される化合物、一般式 (V I I I a - 2 a) で示される化合物、一般式 (V I I I a - 2 b) で示される化合物、一般式 (V I I I a - 2 c) で示される化合物、一般式 (V I I I a - 2 d) で示される化合物、一般式 (V I I I a - 2 e) で示される化合物、一般式 (V I I I a - 3 a) で示される化合物、あるいは一般式 (V I I I a - 3 b) で示される化合物で示される化合物に塩素、臭素、沃素が置換している場合、金属触媒存在下トリフルオロメチル化試薬を反応させることにより塩素、臭素、沃素をニトリル基に変換できる。塩素、臭素、沃素が置換している一般式 (I) で示される化合物、一般式 (V I I I a) で示される化合物、一般式 (V I I I a - 1 b) で示される化合物、一般式 (V I I I a - 1 c) で示される化合物、一般式 (V I I I a - 2 a) で示される化合物、一般式 (V I I I a - 2 b) で示される化合物、一般式 (V I I I a - 2 c) で示される化合物、一般式 (V I I I a - 2 d) で示される化合物、一般式 (V I I I a - 2 e) で示される化合物、一般式 (V I I I a - 3 a) で示される化合物、あるいは一般式 (V I I I a - 3 b) で示される化合物とメチル 2, 2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)アセタートなどのトリフルオロメチル化試薬を沃化銅などの金属触媒存在下、トルエン等のベンゼン系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系、またはこれらの混合溶媒中、0℃から150℃の範囲で0.5から120時間反応させることにより塩素、臭素、沃素をトリフルオロメチル基に変換できる。

## [製造方法-27]

## ニトリル基のテトラゾール基への変換

一般式 (I) で示される化合物にニトリル基が置換している場合、ベンゼン、

トルエン等のベンゼン系溶媒中、トリメチルアルミニウムまたはジ $n$ -ブチルチンオキシドの存在下、一般式 (I) で示される化合物に、アジ化ナトリウムまたはトリメチルシリルアジドを、0℃から170℃で反応させることにより、テトラゾール基を持つ一般式 (I) で示される化合物を得ることができる。

[製造方法-28]

アミノ基のアルコキシカルボニルアミノ基への変換

一般式 (I) で示される化合物にアミノ基が存在する場合、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化アルキル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒中、零下78℃から100℃で、クロロ炭酸アルキル等の酸クロリドまたは $p$ -ニトロベンジル炭酸アルキル等の試薬を塩基存在下、反応させることにより、アルコキシカルボニルアミノ基を持つ、一般式 (I) で示される化合物を得ることができる。

塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、またはピリジン、2, 6-ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン、ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデク-7-エン (DBU) などを挙げるができる。

[製造方法-29]

一般式 (I) で表されるスルホニル誘導体において、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $T^1$  あるいはこれらに置換し得る置換基上に一級あるいは二級アミンのある場合、通常用いられる方法によりヒドロキシ化できる。

例えば、一般式 (I) で表されるスルホニル誘導体を、ベンゼン、トルエン、キシレン等のベンゼン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、あるいはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化アルキル系溶媒中でメタクロロ過安息香酸等の過酸化物を、零下60℃から80℃で、0.5時間から120時間、好ましくは零下20℃から40℃で反応させることで、窒素原子の水酸化されたスルホニル誘導体を得ることができる。

また、例えば、一般式 (I) で表されるスルホニル誘導体を、ベンゼン、トル

エン、キシレン等のベンゼン系溶媒、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、あるいはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化アルキル系溶媒中で、過酸化ベンゾイル等の過酸化物を零下60℃から80℃で、0.5時間から120時間、好ましくは零下20℃から40℃で反応させることで、窒素原子のベンゾイルオキシ化されたスルホニル誘導体を得ることができ、窒素原子のベンゾイルオキシ化されたスルホニル誘導体は、[製造方法-19]で述べた方法により加水分解を行って、窒素原子の水酸化されたスルホニル誘導体を得ることができる。

本発明の一般式(I)で表されるスルホニル誘導体、その塩およびそれらの溶媒和物は、特異的かつ優れたFXa阻害作用を有し、血液凝固抑制剤、血栓・塞栓の予防および／または治療剤として有用である。

従って、本発明のスルホニル誘導体は何ら血小板には作用することなく、血栓並びに塞栓によって引き起こされる各種疾病、例えば脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁置換後の血栓形成、血行再建後の再閉塞、体外循環時の血栓形成、採血時の血液凝固などを治療又は予防することができる。

本発明のスルホニル誘導体は、経口投与でも効果を発揮するため、経口、非経口のいずれでも投与することができる。投与にあたっては、スルホニル誘導体及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物とすることができる。本発明のスルホニル誘導体の投与量は患者の症状、年齢、体重等により適宜増減してもよい。一般的には経口投与の場合は、成人1人当たり1~1000mg/日、好ましくは5~300mg/日を投与すればよい。投与剤型としては、特に限定されないが、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、懸濁剤、シロップ剤およびドライシロップ剤等を挙げることができる。これらは通常の賦形剤、滑沢剤、結合剤等の添加物と共に、公知の製剤技術により製造できる。

また、非経口投与の場合、投与剤形としては、特に限定されず、例えば、軟膏



剤、硬膏剤、注射剤、坐剤等を挙げることができる。なお、注射剤として投与する場合には、成人1人当たり0.1～100mg/日、好ましくは0.5～30mg/日を皮下、静脈内注入、点滴静脈内注入すればよい。

#### 実施例

以下に、本発明のスルホニル誘導体を参考例、実施例および試験例を挙げて、さらに詳細に説明するが、本発明はこれらのみに限定されるものではない。

なお、本発明のスルホニル誘導体の原料化合物には、新規な化合物も含まれており、これらの化合物およびその製造方法を参考例として説明する。

なお、化合物の製造にあたり、シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、担体としてメルクシリカゲル60、或いは山善中圧液体クロマトグラフィー用シリカゲルを用いた。

また、核磁気共鳴スペクトル（NMR）は、テトラメチルシランを内部標準として用いた。

## 参考例 1

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩およびトリフルオロ酢酸塩

*tert*-ブチル 1-ピペラジincarボキシレート (856 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.77 ml)、6-クロロ-2-ナフチルスルホンクロライド (WO 96/10022) (1.20 g) を加え、室温で5時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え、1規定塩酸で洗浄した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さを飽和塩酸エタノール (10 ml) に溶解し、減圧下濃縮し、残さを酢酸エチルで洗浄して、標題化合物の塩酸塩 (1.62 g, quant.) を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.1-3.4 (8H, m), 7.75 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.86 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.26-8.32 (2H, m), 8.56 (1H, s), 8.63 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  311 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 313 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 48.17; H, 4.68; Cl, 20.31; N, 8.03; S, 9.19.

分析値: C, 47.91; H, 4.68; Cl, 20.41; N, 7.80; S, 9.21.

また、飽和塩酸エタノールのかわりに、トリフルオロ酢酸で処理して、トリフルオロ酢酸塩を得た。

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ として

計算値: C, 45.24; H, 3.80; Cl, 8.35; F, 13.42; N, 6.59; S, 7.55.

分析値: C, 44.84; H, 3.80; Cl, 8.27; F, 13.72; N, 6.29; S, 7.50.

## 参考例 2

4-(4-ピリジル)安息香酸 塩酸塩

室温下、4-ブロモピリジン 塩酸塩 (11.7 g) と4-カルボキシフェニルボロン酸

(10.0 g) をトルエン (250 ml) と水 (250 ml) に溶解させ、テトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0) (5.00 g) と無水炭酸ナトリウム (25.4 g) を順次加えて、120℃で19時間加熱還流した。室温まで冷却した後、酢酸エチルと水を加えて水層を分取した。さらに、有機層から水で2回抽出した。得られた水層を全て合わせた後、この溶液に濃塩酸を加えて酸性にして再び酢酸エチルで洗浄した。水層を100 mlまで溶媒留去すると無色固体が析出し、これを濾取して減圧下乾燥して標題化合物 (8.37 g, 59%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.11 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.14 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.35 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 8.97 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz).

元素分析:  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 59.79; H, 4.43; N, 5.81.

分析値: C, 59.87; H, 4.35; N, 5.53.

MS (FAB)  $m/z$  200 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

### 参考例 3

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ピリジル)ベンゾイル]ピペラジン

4-(4-ピリジル)安息香酸 塩酸塩 (654 mg) および *tert*-ブチル 1-ピペラジンカルボキシレート (569 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (40 ml) に懸濁させ、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (374 mg)、*N*-メチルモルホリン (336  $\mu$ l) を加えて氷冷し、1-(3-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (796 mg) を加えた。室温に7時間攪拌後、溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% メタノール - ジクロロメタン) で精製した。さらに、ヘキサンで洗浄して標題化合物 (905 mg, 89%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 3.40-3.91 (8H, m), 7.51 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 7.53 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.69 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.69 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz).

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ として

計算値 : C. 68.64; H. 6.86; N. 11.44.

分析値 : C. 68.48; H. 6.84; N. 11.17.

#### 参考例 4

1-[4-(4-ピリジル)ベンゾイル]ピペラジン ニトリフルオロ酢酸塩

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ピリジル)ベンゾイル]ピペラジン (944 mg) をジクロロメタン (30 ml) に溶解させ、氷冷下トリフルオロ酢酸 (30 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。溶媒を留去し、テトラヒドロフランを加えて固化させ、無色アモルファス状固体として標題化合物 (1.28 g, 100%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3.1-3.3 (4H, br s), 3.5-4.0 (4H, m), 7.65 (2H, d, *J* = 7.8 Hz),

7.95-8.05 (4H, m), 8.79 (2H, d, *J* = 5.4 Hz), 8.95-9.10 (1H, br s).

#### 参考例 5

4-*tert*-ブトキシカルボニル-2-エトキシカルボニル-1-[4-(4-ピリジル)ベンゾイル]ピペラジン

1,2-ジブロモプロピオン酸 (58.0 g) をトルエン (150 ml) に溶解し、氷冷下、*N,N'*-ジベンジルエチレンジアミン (53.5 g) およびトリエチルアミン (53 ml) のトルエン溶液 (トルエン 50 ml) を滴下した。この反応液にトルエン (100 ml) を追加し、室温で14時間攪拌し、再びトルエン (100 ml) を加え60-80 °Cで4時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を水洗し、無水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残さを酢酸 (200 ml) に溶解し、10% パラジウム炭素 (約50% 水分含有、40 g) を加え、4気圧下接触還元を室温にて4時間行った。触媒を濾去し、ろ液を減圧留去して得られた残渣にジクロロメタンおよび飽和炭酸カリウム水溶液を加えて有機層を分取し、無水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをジクロロメタン (350 ml) に溶解し、氷冷下、2-

(*tert*-ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリル (46.5 g) を加え、徐々に室温まで昇温し14時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン ~ 2% メタノール - ジクロロメタン) で精製し、1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-エトキシカルボニルピペラジン (5.82 g, 10%) を得た。

これと4-(4-ピリジル) 安息香酸 塩酸塩を原料として、参考例3と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.2-1.4 (3H, m), 1.46 (9H, s), 2.7-5.4 (7H, m), 7.51 (2H, d,  $J = 5.2$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.69 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 8.69 (2H, d,  $J = 5.2$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  440 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 参考例6

##### 6-(4-ピリジル) ニコチン酸 塩酸塩

6-クロロニコチン酸 (535 mg) および ジエチル (4-ピリジル) ボラン (Chem. Pharm. Bull., 33, 4755, 1985) (500 mg) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶かし、アルゴン雰囲気下、テトラブチルアンモニウム ブロマイド (546 mg)、水酸化カリウム (570 mg)、テトラキス(トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0) (392 mg)、水 (0.5 ml) を加えて6時間加熱還流した。反応液に希塩酸を加えて酸性にし、水および 酢酸エチルを注いで抽出し、水層を減圧下留去した。残渣を合成吸着剤クロマトグラフィー (ダイヤイオン® HP-20, 水 ~ 50% アセトニトリル - 水) にて精製し、得られた画分に希塩酸を加えて酸性にして溶媒留去し、テトラヒドロフランを加えて析出物を濾取し、標題化合物 (269 mg, 32%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.45-8.55 (2H, m), 8.65 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 9.03 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 9.27 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  201 ( $M + H$ ) $^+$

## 参考例 7

## 4-(3-ピリジル)安息香酸メチル

4-ブロモ安息香酸メチル (5.04 g) およびジエチル-3-ピリジルボラン (Chem. Pharm. Bull., 33, 4755, 1985) (2.30 g) を テトラヒドロフラン (100 ml) に溶かし、アルゴン雰囲気下、テトラブチルアンモニウム ブロマイド (2.51 g)、水酸化カリウム (2.63 g)、テトラキス(トリフェニルフォスフィン) パラジウム(0) (1.8 g)、水 (1 ml) を加えて2時間加熱還流した。反応液を氷冷したのち、塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加えて、有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製した。溶媒を留去し、残さにメタノールおよびエタノール性1規定塩酸を加えて再び溶媒を留去し、テトラヒドロフランを加えて、析出してきた固体を濾取、乾燥して無色固体として標題化合物 (1.76 g, 45%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.91 (3H, s), 8.0-8.1 (3H, m), 8.1-8.15 (2H, m), 8.75-8.85 (1H, m), 8.85-8.95 (1H, m), 9.25-9.3 (1H, m).

## 参考例 8

## 4-(3-ピリジル)安息香酸 塩酸塩

室温下、4-(3-ピリジル)安息香酸メチル (1.76 g) を1規定塩酸 (50 ml) とジオキサン (50 ml) の混合溶媒に溶解させ、4時間加熱還流後、溶媒を減圧留去した。残さにテトラヒドロフランを加えて洗浄し、無色固体として標題化合物 (1.55 g, 93%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.95-8.0 (3H, m), 8.10 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.65-8.75 (1H, m), 8.8-8.9 (1H, m), 9.22 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

## 参考例 9

## 4-(2-アミノピリジン-5-イル)安息香酸メチル

参考例 2 と同様の反応により 5-プロモ-2-アミノピリジン、4-カルボキシフェニルボロン酸を原料として、4-(2-アミノピリジン-5-イル)安息香酸を得た。

得られた 4-(2-アミノピリジン-5-イル)安息香酸 (684 mg) を室温下メタノール (50 ml) に溶解させ、濃硫酸 (1 ml) を加えて 2 時間加熱還流後、炭酸水素ナトリウム水溶液で弱アルカリ性にした。水と酢酸エチルを加えて有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去した。残さにヘキサンを加えて結晶化させ、標題化合物 (243 mg, 23%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.94 (3H, s), 4.57 (2H, br s), 6.60 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 8.09 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.38 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  229 ( $M + H$ ) $^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  として

計算値: C, 68.41; H, 5.30; N, 12.27.

分析値: C, 68.78; H, 5.45; N, 12.09.

## 参考例 10

4-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-5-イル]安息香酸メチル

室温下、4-(2-アミノピリジン-5-イル)安息香酸メチル (200 mg) を *tert*-ブタノール (20 ml) に懸濁させ、ジ-*tert*-ブチル ジカーボネイト (286 mg) を加えて 24 時間攪拌した。溶媒を留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% メタノール - ジクロロメタン) により精製し、無色固体として標題化合物 (155 mg, 54%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55 (9H, s), 3.95 (3H, s), 7.63 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.92 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.09 (1H, br s), 8.12

(2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.55 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  329 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

元素分析:  $C_{18}H_{20}N_2O_4$ として

計算値: C, 65.84; H, 6.14; N, 8.53.

分析値: C, 65.67; H, 6.02; N, 8.40.

#### 参考例 1 1

##### 4-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-5-イル]安息香酸

室温下、4-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-5-イル]安息香酸メチル (250 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) とメタノール (10 ml) の混合溶媒に懸濁させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (8 ml) を加えて5時間攪拌した。クエン酸水溶液を加え反応液を弱酸性にして、飽和食塩水と $n$ -ブタノールを加え、有機層を分取して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し粗精製物として、標題化合物 (120 mg, 49%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.49 (9H, s), 7.83 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.91 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.02 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.13 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 8.65 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 9.95 (1H, s), 12.99 (1H, br s).

#### 参考例 1 2

##### 1-[4-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-5-イル]ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

4-[2-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]ピリジン-5-イル]安息香酸 (74 mg) および1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩 (110 mg) をジクロロメタン (20 ml) と $N,N$ -ジメチルホルムアミド (1 ml) の混合溶媒に懸濁させ、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (35 mg)、 $N$ -メチルモルホリン (34  $\mu$ l) を加えて、氷冷下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチル



カルボジイミド 塩酸塩 (68 mg) を加えた。室温にて6時間攪拌後、溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% メタノール - ジクロロメタン) にて精製した。溶媒を留去して標題化合物 (128 mg, 90%) 得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54 (9H, s), 3.00-3.30 (4H, m), 3.50-4.10 (4H, m), 7.39 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.54 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.71 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 7.84 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 7.88 (1H, br s), 7.9-8.0 (3H, m), 8.03 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.31 (1H, s), 8.46 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz).

#### 参考例 1 3

##### 4-(4-アミノフェニル)安息香酸 塩酸塩

参考例 2 と同様の反応により、原料として 4-プロモアニリン、4-カルボキシフェニルボロン酸を用いて、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.31 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.75-7.85 (4H, m), 8.09 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  228 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として

計算値: C, 62.53; H, 4.84; N, 5.61; Cl, 14.20.

分析値: C, 62.33; H, 4.83; N, 5.50; Cl, 14.14.

#### 参考例 1 4

##### 4-[4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]安息香酸メチル

参考例 9 と参考例 1 0 と同様の反応により、4-(4-アミノフェニル)安息香酸 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54 (9H, s), 3.94 (3H, s), 6.56 (1H, br s), 7.46 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.57 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.63 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.08 (2H,

d,  $J = 8.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  328 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

元素分析:  $C_{19}H_{21}NO_4$ として

計算値: C, 69.71; H, 6.47; N, 4.28.

分析値: C, 69.49; H, 6.44; N, 4.42.

#### 参考例 15

##### 4-[4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]安息香酸

参考例 11 と同様の反応により、4-[4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]安息香酸メチル (501 mg) を原料として、標題化合物 (426 mg, 89%) を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.54 (9H, s), 6.57 (1H, br s), 7.47 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.66 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.13 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  314 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

元素分析:  $C_{18}H_{19}NO_4$ として

計算値: C, 68.99; H, 6.11; N, 4.47.

分析値: C, 68.91; H, 6.27; N, 4.24.

#### 参考例 16

##### 1-[4-[4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 12 と同様の反応により、4-[4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]安息香酸 (150 mg) および 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩 (203 mg) を原料として、標題化合物 (303 mg, 100%) を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.53 (9H, s), 2.90-3.30 (4H, m), 3.50-4.10 (4H, m), 6.56

(1H, s), 7.35 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.44 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.49 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.54 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.90-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, br s).

#### 参考例 17

##### 4-アセチル安息香酸メチル

室温で 4-アセチル安息香酸メチル (3.28 g) を テトラヒドロフラン (100 ml) とメタノール (7 ml) の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、トリメチルシリルジアゾメタン (2.0 M ヘキサン溶液, 12 ml) をゆっくり滴下した。室温まで昇温し 30 分間攪拌した後、溶媒を留去した。残さに炭酸水素ナトリウム水溶液及びエーテルを加えて有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、ヘキサンで結晶化させ標題化合物 (2.90 g, 82%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (3H, s), 3.96 (3H, s), 8.01 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.13 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz).

MS (EI)  $m/z$  178  $M^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$ として

計算値: C, 67.41; H, 5.66.

分析値: C, 67.28; H, 5.53.

#### 参考例 18

##### 4-ブロモアセチル安息香酸メチル

15 °C で 4-アセチル安息香酸メチル (2.23 g) を臭化水素酸酢酸溶液 (30%, 10 ml) に溶解させた。この反応液に、15 °C を保つように臭素をゆっくり滴下した。10 分間攪拌した後、反応液を 4 °C まで冷却し メタノール (50 ml) と水 (50 ml) の混合溶媒を加えて結晶化させ、ヘキサンで洗浄した。濾取して無色固体として標題化合物 (2.29 g, 71%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.96 (3H, s), 4.47 (2H, s), 8.05 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.16 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  257 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ ], 259 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrO}_3$ として

計算値: C, 46.72; H, 3.53.

分析値: C, 46.36; H, 3.63.

#### 参考例 19

##### 4-(2-アミノチアゾール-4-イル)安息香酸メチル

室温で 4-ブロモアセチル安息香酸メチル (1.00 g) とチオ尿素 (296 mg) をイソプロパノール (100 ml) に溶解させ、15分間加熱還流した。同温攪拌下、この反応液に無水炭酸ナトリウム (206 mg) を加えて20分間加熱還流した。反応終了後、氷冷下、水 (50 ml) を加えて析出してきた固体を濾取した。これを水とジクロロメタンに溶解して有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、析出してきた淡黄色固体をエーテル洗浄して標題化合物 (634 mg, 70%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.93 (3H, s), 4.96 (2H, br s), 6.88 (1H, s), 7.85 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.05 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  235 ( $\text{M} + \text{H})^+$ .

#### 参考例 20

##### 4-(2-アミノチアゾール-4-イル)安息香酸

室温下、4-(2-アミノチアゾール-4-イル)安息香酸メチル (300 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) とメタノール (5 ml) の混合溶媒に懸濁させた。この反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加えて1時間攪拌した。さらに *N,N*-ジメチルホルムアミド (5 ml) を加えて6時間加熱還流した。反応終了後溶媒を

留去し、水および1規定塩酸を順次加え析出してきた淡黄色固体を濾取、淡黄色固体として標題化合物 (229 mg, 69%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.30 (1H, br s), 7.87 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.95–8.00 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  221 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 0.75\text{HCl} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 46.48; H, 3.88; N, 10.84; Cl, 10.29; S, 12.41.

分析値: C, 46.36; H, 4.12; N, 10.64; Cl, 10.05; S, 12.33.

#### 参考例 2 1

##### 4-(イミダゾール-4-イル)安息香酸メチル

室温で 4-プロモアセチル安息香酸メチル (2 g) をホルムアミド (100 ml) に溶解させ、180 °C で90分間攪拌した。反応終了後、反応液を氷冷し、水と1規定塩酸に溶解して、合成吸着剤クロマトグラフィー (ダイヤイオン® HP-20, 水 ~ 50% アセトニトリル - 水) にて精製した。さらに、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% メタノール-ジクロロメタン) で精製し、淡黄色固体として標題化合物 (844 mg, 54%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.93 (3H, s), 7.46 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.86 (2H, m), 8.07 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  203 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### 参考例 2 2

##### 4-[1-トリフェニルメチルイミダゾール-4(5)-イル]安息香酸メチル

4-(イミダゾール-4-イル)安息香酸メチル (828 mg) をジクロロメタン (50 ml) に溶解させ、氷冷下 ジイソプロピルエチルアミン (856  $\mu\text{l}$ ) および塩化トリフェニルメチル (1.37 g) を加え、室温にて16時間攪拌した。溶媒を留去し、残さ

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン）で精製し、無色ガラス状固体として標題化合物（1.08 g, 59%）を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.90 (3H, s), 7.15–7.22 (6H, m), 7.23 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.30–7.40 (15H, m), 7.52 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.79 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.01 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  445 ( $M + H$ ) $^+$ .

### 参考例 2 3

#### 4-[1-トリフェニルメチルイミダゾール-4(5)-イル]安息香酸

室温で、4-[1-トリフェニルメチルイミダゾール-4(5)-イル]安息香酸メチル（1.04 g）をテトラヒドロフラン（10 ml）とメタノール（10 ml）の混合溶媒に溶解させ、3規定水酸化ナトリウム水溶液（6 ml）を加えて5時間攪拌した。テトラヒドロフランとメタノールを減圧下溶媒留去し、クエン酸水溶液を加え反応液を弱酸性にし、水とジクロロメタンを加えて有機層を分取した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し無色ガラス状固体として粗精製物の標題化合物（1.13 g, quant.）を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.15–7.22 (6H, m), 7.23 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.30–7.40 (9H, m), 7.69 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.81 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.10 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz).

### 参考例 2 4

#### 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-[1-トリフェニルメチルイミダゾール-4(5)-イル]ベンゾイル]ピペラジン

参考例 1 2 と同様の反応により、4-[1-トリフェニルメチルイミダゾール-4(5)-イル]安息香酸（371 mg）および 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩（300 mg）を原料として、無色ガラス状固体として標題化合物

(560 mg, 90%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.90-3.30 (4H, m), 3.50-4.10 (4H, m), 7.15-7.20 (6H, m), 7.28 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.30-7.40 (9H, m), 7.49 (1H, d,  $J = 1.0$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 7.90-7.95 (3H, m), 8.29 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  723 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 参考例 2 5

##### 4-[2-アミノイミダゾール-4-イル]安息香酸 塩酸塩

室温で 4-ブromoアセチル安息香酸メチル (1.37 g) および アセチルグアニジン (1.62 g) をアセトニトリルに懸濁させ、16時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して水を加えて析出してきた不溶物を濾取し、エタノールで洗浄して、4-[2-アミノイミダゾール-4-イル]安息香酸メチルを得た。これをジオキサン (10 ml) と 1規定塩酸 (10 ml) の混合溶媒に溶解させ、8時間加熱還流した。溶媒を留去して残さにテトラヒドロフランを加えて固化させ、濾取して標題化合物 (500 mg, 39%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.55-7.65 (3H, m), 7.80 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.98 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 12.20-13.30 (3H, m).

MS (FAB)  $m/z$  204 ( $M + H$ ) $^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 48.30; H, 4.46; N, 16.90; Cl, 14.26.

分析値: C, 48.03; H, 4.10; N, 16.49; Cl, 14.12.

#### 参考例 2 6

1-[4-ブromo-2-(*tert*-ブトキシカルボニル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

4-ブロモフタル酸無水物 (1.96 g) と 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩 (3.00 g) を氷冷下ジクロロメタン (200 ml) に懸濁させ、ジイソプロピルエチルアミン (3.76 ml) を加えて20分間攪拌した。希塩酸とジクロロメタンを加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を200 mlになるまで濃縮後、氷冷下 *N,N*-ジイソプロピル-*O*-*tert*-ブチルイソ尿素 (2.6 g) を加えて、室温で3日間攪拌した。希塩酸とジクロロメタンを加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 ~ 1 : 1) により精製して無色固体の標題化合物 (1.78 g, 35%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (9H, s), 2.90-3.40 (6H, m), 3.80-4.00 (2H, m), 7.01 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.85-7.95 (3H, m), 8.00 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.29 (1H, br s).

#### 参考例 27

1-[2-*tert*-ブトキシカルボニル-4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩

参考例7と同様の反応により 1-[4-ブロモ-2-(*tert*-ブトキシカルボニル) ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンおよびジエチル (4-ピリジル) ボラン (Chem. Pharm. Bull., 33, 4755, 1985) を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37 (9H, s), 2.80-3.50 (6H, m), 3.80-4.00 (2H, m), 7.40 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz), 7.87 (1H, dd,  $J = 7.8, 2.0$  Hz), 7.90-7.95 (3H, m), 8.10 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.31 (1H, br s), 8.90 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz).



MS (FAB)  $m/z$  592 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

元素分析:  $C_{31}H_{30}ClN_3O_5S \cdot HCl \cdot 0.2H_2O \cdot THF$ として

計算値: C, 59.69; H, 5.64; N, 5.97; Cl, 10.07; S, 4.55.

分析値: C, 59.55; H, 5.45; N, 5.87; Cl, 9.97; S, 4.68.

#### 参考例 28

##### 5-(4-ピリジル)チオフエン-2-カルボン酸 塩酸塩

参考例6と同様の反応により、5-プロモチオフエン-2-カルボン酸、ジエチル(4-ピリジル)ボラン (Chem. Pharm. Bull., 33, 4755, 1985) を原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.87 (1H, d,  $J = 3.9$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 3.9$  Hz), 8.29 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 8.88 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  206 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

元素分析:  $C_{10}H_7NO_2S \cdot HCl \cdot 0.8H_2O$ として

計算値: C, 46.90; H, 3.78; N, 5.47; Cl, 13.84; S, 12.52.

分析値: C, 46.77; H, 3.76; N, 5.27; Cl, 13.83; S, 12.56.

#### 参考例 29

##### 5-(4-ピリジル)フラン-2-カルボン酸 塩酸塩

参考例6と同様の反応により、5-プロモフラン-2-カルボン酸およびジエチル(4-ピリジル)ボラン (Chem. Pharm. Bull., 33, 4755, 1985) を原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.49 (1H, d,  $J = 3.4$  Hz), 7.80-7.90 (1H, m), 8.20-8.30 (2H, m), 8.85-8.95 (2H, m).

#### 参考例 30

## 4-(2-ピリジル)安息香酸 塩酸塩

2-(*p*-トリル)ピリジン (17.2 g) を水 (200 ml) に加え、過マンガン酸カリウム (21.0 g) を加え、18時間加熱還流した。沈殿物を濾去後、濾液にジクロロメタンを加えて水層を分取し、2規定塩酸で酸性にした。酸性の水溶液を濃縮し、析出物を濾取し、水、酢酸エチルで洗浄して、白色固体の標題化合物 (7.07 g, 35%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.60 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz), 8.08 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.17 (2H, m), 8.21 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.78 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz).

MS (EI)  $m/z$  199  $M^+$ .

## 参考例 3 1

1-[(*D*)-4-クロロスチリルスルホニル]ピペラジン 塩酸塩

参考例 1 と同様の反応により、*tert*-ブチル 1-ピペラジンカルボキシレート、(*D*)-4-クロロスチリルスルホニルクロライド (WO 96/10022) を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.20 (4H, br s), 3.33-3.38 (4H, m), 7.47 (2H, s), 7.53 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

元素分析:  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$  として

計算値: C, 44.59; H, 4.99; Cl, 21.94; N, 8.67; S, 9.92.

分析値: C, 44.42; H, 4.78; Cl, 21.83; N, 8.68; S, 9.87.

## 参考例 3 2

## 4-(2,4-ジアミノ-6-ピリミジル)安息香酸 塩酸塩

6-クロロ-2,4-ジアミノピリミジン (434 mg) をトルエン (9 ml) に溶解し、4-カルボキシフェニルボロン酸 (667 mg)、エタノール (2.5 ml)、炭酸ナトリウム (635 mg)、水 (3.0 ml)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジ

クロライド (65 mg) を加え、アルゴンガス雰囲気下 24 時間加熱還流した。酢酸エチルと水を加えて水層を分取し、2 規定塩酸を加え、酸性にして不溶物を濾取し、水、テトラヒドロフランで洗浄、乾燥させて標題化合物 (371 mg, 54%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6.43 (1H, s), 7.30–7.80 (2H, br), 7.96 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.12 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.27 (2H, br s), 12.77 (1H, br), 13.33 (1H, br).

MS (EI)  $m/z$  230  $M^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 0.95\text{HCl} \cdot 1.9\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 44.17; H, 4.97; Cl, 11.26; N, 18.73.

分析値: C, 44.33; H, 4.97; Cl, 11.32; N, 18.65.

### 参考例 33

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-ピリジル)ベンゾイル]ピペラジン

参考例 3 と同様の反応により、参考例 30 で得られた 4-(2-ピリジル)安息香酸塩酸塩、*tert*-ブチル 1-ピペラジincarボキシレート为原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (9H, s), 3.43 (4H, br), 3.51 (2H, br), 3.76 (2H, br), 7.28 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.76 (1H, m), 7.79 (1H, m), 8.05 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  368 ( $M + H$ ) $^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 68.31; H, 6.88; N, 11.38.

分析値: C, 68.26; H, 6.86; N, 11.42.

### 参考例 34

2-[4-[[4-(*tert*-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-ピリジル)ベンゾイル]ピペラジン (517 mg) のジクロロメタン溶液 (ジクロロメタン 8 ml) を -10 °C でメタクロロ過安息香酸 (789 mg) を加え、24時間攪拌した。ジクロロメタンで希釈し、少量のチオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水を加えて有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 20 : 1) で精製し、標題化合物 (415 mg, 77%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (9H, s), 3.47 (6H, br), 3.76 (2H, br), 7.29 (1H, m), 7.34 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.44 (1H, dd, *J* = 7.8, 2.0 Hz), 7.52 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.90 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.35 (1H, d, *J* = 5.9 Hz).

MS (FAB) *m/z* 384 (*M* + *H*)<sup>+</sup>.

### 参考例 3 5

2-[4-[(1-ピペラジニル)カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド 塩酸塩

2-[4-[[4-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシドをジクロロメタン (2.5 ml) に溶解し、飽和塩酸エタノール溶液 (2.5 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、水を加えて水溶液とした。この水溶液にアセトンを溶液が白濁するまで加え、析出物を濾取し、アセトンで洗浄して標題化合物 (274 mg, 81%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3.17 (4H, br s), 3.50-3.95 (4H, br), 7.43 (1H, d, *J* = 3.9 Hz), 7.44 (1H, d, *J* = 3.9 Hz), 7.57 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.66 (1H, t, *J* = 3.9 Hz), 7.92 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.36 (1H, t, *J* = 3.9 Hz), 9.21 (2H, br).

MS (FAB)  $m/z$  284 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

### 参考例 3 6

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[4-(3-ピリジル)ベンゾイル]ピペラジン

参考例 3 と同様の反応により、参考例 8 で得られた 4-(3-ピリジル)安息香酸塩酸塩、*tert*-ブチル 1-ピペラジincarボキシレート为原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.47 (9H, s), 3.35-3.85 (8H, br), 7.38 (1H, dd,  $J = 7.8, 4.9$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.63 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.88 (1H, m), 8.62 (1H, dd,  $J = 1.5, 4.9$  Hz), 8.84 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

### 参考例 3 7

3-[4-[[4-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

参考例 3 4 と同様の反応により、1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[4-(3-ピリジル)ベンゾイル]ピペラジンを原料として、無色固体の標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.48 (9H, s), 3.35-4.83 (8H, br), 7.38 (1H, m), 7.47 (1H, m), 7.49-7.65 (4H, m), 8.23 (1H, dd,  $J = 6.4, 1.5$  Hz), 8.47 (1H, t,  $J = 1.5$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  384 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 0.25H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 65.02; H, 6.63; N, 10.83.

分析値: C, 65.30; H, 6.65; N, 10.43.

### 参考例 3 8

2-ヒドロキシ-4-(4-ピリジル)安息香酸

4-アミノ-2-ヒドロキシ安息香酸 (5.04 g) を水 (22.5 ml) および47% 臭化水素酸水溶液 (22.5 ml) に溶解した。反応液を5℃以下に保ちながら、亜硝酸ナトリウム (2.26 g) の水溶液 (水 15.0 ml) を滴下し、氷冷中で30分間攪拌した。この反応液を、臭化第一銅 (5.63 g) を47% 臭化水素酸水溶液 (15 ml) に溶解した溶液中に、氷冷下徐々に加え、室温で150分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン ~ 10% メタノール - ジクロロメタン) にて精製し、4-ブromo-2-ヒドロキシ安息香酸の粗精製物 (5.51 g) を得た。

この粗精製物 (298 mg) を用いて、参考例6と同様の反応により標題化合物 (70 mg, 21%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.30-7.40 (2H, m), 7.78 (2H, d,  $J = 4.4$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J = 6.3$  Hz), 8.69 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  216 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 参考例 39

##### 4-ブromo-3-ヒドロキシ安息香酸

3-ヒドロキシ安息香酸 (5.00 g) を酢酸 (24.5 ml) に懸濁させ、氷冷下臭素 (1.9 ml) の酢酸溶液 (酢酸 5 ml) を滴下し、室温で33時間攪拌した。反応液を氷冷し、析出晶をろ取し、酢酸で洗浄して 標題化合物 (1.68 g, 21%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.28 (1H, dd,  $J = 7.8, 2.0$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 10.54 (1H, br s), 12.84 (1H, br).

#### 参考例 40

##### 4-ブromo-3-メトキシ安息香酸メチル

参考例17と同様の反応により、4-ブromo-3-ヒドロキシ安息香酸を原料とし

て、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.92 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.51 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

#### 参考例 4 1

##### 3-メトキシ-4-(4-ピリジル)安息香酸

4-ブromo-3-メトキシ安息香酸メチル、ジエチル(4-ピリジル)ボラン (Chem. Pharm. Bull., 33, 4755, 1985) を用いて参考例 7 と同様の反応を行った。得られた粗生成物を用いて参考例 8 と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.93 (3H, s), 7.65-7.75 (3H, m), 8.20 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 8.94 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  230 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 参考例 4 2

##### 4-*tert*-ブトキシカルボニル-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニルピペラジン

氷冷下、1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-エトキシカルボニルピペラジン (517 mg)、6-クロロ-2-ナフチルスルホニルクロライド (WO 96/10022) (588 mg) をジクロロメタン (18 ml) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (0.59 ml) を加え、室温で63時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、標題化合物 (688 mg, 71%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.38 (9H, s), 2.80-4.70 (9H, m), 7.55 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.2$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.7$  Hz), 7.85-7.90 (3H, m), 8.33 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  483 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 485 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

## 参考例 4 3

4-*tert*-ブトキシカルボニル-2-エトキシカルボニル-1-[4-(3-ピリジル)ベンゾイル]ピペラジン

参考例 1 2 と同様の反応により、4-(3-ピリジル)安息香酸、1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-エトキシカルボニルピペラジンを原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20-1.40 (3H, m), 1.46 (9H, s), 2.70-4.80 (8H, m), 5.35 (1H, br), 7.35-7.70 (5H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.64 (2H, dd,  $J = 4.6, 1.7$  Hz), 8.86 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  440 ( $M + H$ ) $^+$ .

## 参考例 4 4

*N*-*tert*-ブトキシカルボニルトラネキサム酸メチル

氷冷下メタノール (20 ml) に塩化チオニル (1 ml) を滴下したのちトラネキサム酸 (2.04 g) を加え、3時間加熱還流した。反応液を減圧留去して得られた残さをエーテル中にて粉碎して濾取し、無色結晶 (2.31 g) を得た。

得られた結晶 (2.10 g) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、*N*-メチルモルホリン (1.2 ml) を加えた。氷冷下ジ-*tert*-ブチル ジカーボネイト (2.51 g) のジクロロメタン溶液 (ジクロロメタン 3 ml) を加えて、室温にて18時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈した後に水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 3 : 1) で精製した。さらにヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して、無色結晶 (2.09 g, 65%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90-1.10 (2H, m), 1.40-1.60 (12H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.24 (1H, m), 2.98 (2H, m), 3.66 (3H, s), 4.58 (1H, br).

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ として



計算値 : C, 61.97; H, 9.29; N, 5.16.

分析値 : C, 62.15; H, 9.42; N, 5.12.

#### 参考例 4 5

*trans*-4-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルメタノール  
*N*-*tert*-ブトキシカルボニルトラネキサム酸メチル (1.00 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) とメタノール (2 ml) の混合溶液に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (0.44 g) を加えて室温にて24時間攪拌した。反応液を、水を加えた後に減圧濃縮し、酢酸エチルと希塩酸を加えて有機層を分取した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1回目; ジクロロメタン ~ ジクロロメタン : メタノール = 20 : 1, 2回目; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で繰り返し精製して、無色結晶 (0.74 g, 82%) を得た。なお一部をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して、無色結晶を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90-1.10 (4H, m), 1.30-1.60 (12H, m), 1.80-2.00 (4H, m), 2.98 (2H, m), 3.45 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 4.59 (1H, br).

元素分析 : C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>として

計算値 : C, 64.17; H, 10.35; N, 5.76.

分析値 : C, 64.31; H, 10.03; N, 5.74.

#### 参考例 4 6

*trans*-4-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキサンカルボキサルデヒド

*trans*-4-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルメタノール (0.20 g) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、ピリジニウムクロクロメイト (0.23 g) を加えて室温にて3時間攪拌後、反応液をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1）で精製して、標題化合物（0.15 g, 76%）を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00 (2H, m), 1.27 (2H, m), 1.40–1.60 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.88 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.18 (1H, m), 3.00 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 4.61 (1H, br), 9.62 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  242 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 参考例 47

1-[(*trans*-4-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルメチル)]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

*trans*-4-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキサンカルボキサルデヒド (0.13 g) をジクロロメタン (7 ml) に溶解し、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩 (0.24 g)、トリエチルアミン (78  $\mu$ l)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.17 g) を加えてアルゴンガス雰囲気下室温にて11時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで希釈して有機層を分取した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）で精製して、標題化合物 (0.29 g, 100%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.70–0.90 (4H, m), 1.30–1.50 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.70–1.80 (4H, m), 2.09 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 2.46 (4H, m), 2.92 (2H, m), 3.08 (4H, m), 4.53 (1H, br), 7.56 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.78 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.80–8.00 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  536 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 538 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

#### 参考例 48

1-[*trans*-4-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルカルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 1 1、参考例 1 2 と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.80-1.00 (2H, m), 1.40-1.60 (3H, m), 1.42 (9H, s), 1.60-1.70 (2H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 2.30 (1H, m), 2.95 (2H, m), 3.07 (4H, m), 3.58 (2H, br), 3.70 (2H, br), 4.57 (1H, m), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FD)  $m/z$  549 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ), 551 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ).

#### 参考例 4 9

*N*-[*trans*-4-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルカルボニル]グリシン ベンジル エステル

参考例 1 1、参考例 1 2 と同様の反応により、*N*-*tert*-ブトキシカルボニルトラネキサム酸メチルおよびグリシン ベンジル エステルを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.40-1.60 (3H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.10 (1H, m), 2.98 (2H, m), 4.08 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 4.57 (1H, br), 5.19 (2H, s), 5.97 (1H, m), 7.30-7.40 (5H, m).

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ として

計算値: C, 65.32; H, 7.97; N, 6.93.

分析値: C, 65.05; H, 7.89; N, 7.16.

#### 参考例 5 0

1-[*N*-[*trans*-4-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルカルボニル]グリシル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

*N*-[*trans*-4-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルカルボ

ニル]グリシン ベンジル エステル (0.22 g) をテトラヒドロフラン (11 ml) に懸濁させ、10% パラジウム炭素 (約50% 水分含有, 50 mg) を加えて、室温にて14時間常圧接触還元を行った。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去した。得られた残さを用いて参考例12と同様の反応により、標題化合物 (0.32 g, 98%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.80-1.00 (2H, m), 1.30-1.50 (3H, m), 1.43 (9H, s), 1.80-2.00 (4H, m), 2.06 (1H, m), 2.95 (2H, m), 3.10-3.20 (4H, m), 3.52 (2H, m), 3.74 (2H, m), 3.94 (2H, d,  $J = 4.4$  Hz), 4.54 (1H, m), 6.40 (1H, m), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.74 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 7.80-8.00 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  607 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 609 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

#### 参考例 5 1

##### 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ホモピペラジン 塩酸塩

室温でホモピペラジン (5 g) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、2-(*tert*-ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリル (12.3 g) をゆっくり加え3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10~20% メタノール - ジクロロメタン) にて精製して、エタノール性1規定塩酸を加えて、溶媒を溜去してエーテルを加えて固化させ、粉末 (7.46 g) を得た。

これを用いて、参考例1と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.00 (2H, br s), 3.10-3.30 (4H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 7.72 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.22-8.28 (2H, m), 8.56 (1H, s), 9.29 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  325 ( $M + H$ ) $^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ として

計算値: C, 49.89; H, 5.02; N, 7.75; Cl, 19.63.

分析値 : C, 49.94; H, 5.05; N, 7.47; Cl, 19.65.

#### 参考例 5 2

1-[*trans*-4-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルカルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ホモピペラジン

参考例 4 8 と同様の反応により、*N-tert*-ブトキシカルボニルトラネキサム酸メチル、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ホモピペラジン 塩酸塩を用いて、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.80-1.00 (2H, m), 1.40-1.60 (3H, m), 1.43 (9H, s), 1.60-1.90 (4H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.97 (2H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 4.64 (1H, br), 7.50-7.60 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.80-8.00 (3H, m), 8.33 and 8.35 (1H, each s).

MS (FAB)  $m/z$  564 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 566 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

#### 参考例 5 3

4-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)安息香酸メチル

参考例 4 4 と同様に、4-アミノメチル安息香酸を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (9H, s), 3.91 (3H, s), 4.37 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 4.92 (1H, br), 7.35 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.00 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz).

元素分析 :  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  として

計算値 : C, 63.38; H, 7.22; N, 5.28.

分析値 : C, 63.20; H, 7.02; N, 5.58.

#### 参考例 5 4

1-[4-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフ

タレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例 48 と同様に、4-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル) 安息香酸メチル、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を用いて標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (9H, s), 3.00-3.30 (4H, br), 3.40-4.00 (4H, br), 4.31 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 4.90 (1H, br), 7.27 (4H, m), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.8$ , 1.5 Hz), 7.75 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  544  $[(M + H)^+]$ ,  $\text{C}^{135}$ , 546  $[(M + H)^+]$ ,  $\text{C}^{137}$ .

#### 参考例 55

3-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル) 安息香酸メチル

3-メチル安息香酸メチル (1.00 g) を四塩化炭素 (10 ml) に溶解し、*N*-プロモこはく酸イミド (1.22 g)、2,2'-アソビスイソブチロニトリル (触媒量) を加えて、水銀灯照射下1時間加熱還流した。不溶物を濾去後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製して、無色油状物 (1.34 g) を得た。

得られた無色油状物 (0.62 g) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (0.38 g) を加えて室温にて20時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルで希釈し、水洗して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (0.75 g) を加えて外温約50℃にて5時間攪拌した。この反応液に約28% アンモニア水 (7 ml) を加えてさらに2時間攪拌後、反応液を減圧濃縮してエーテルで抽出し、希塩酸を加えて酸性として水層を分取した。これに希水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性としてジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをジクロロメタン (7 ml) に溶解し、氷冷下ジ-*tert*-ブチル ジカーボネイト (0.45 g) を加え

て室温にて3日間攪拌した後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 5：1）で精製して、標題化合物（0.29 g, 35%）を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46 (9H, s), 3.91 (3H, s), 4.36 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 4.97 (1H, br), 7.40 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.90–8.00 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  266 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 参考例 56

##### 4-シアノメチル安息香酸メチル

4-ヒドロキシメチル安息香酸メチル（1.00 g）をジクロロメタン（20 ml）に溶解して、トリエチルアミン（0.9 ml）を加えたのち、氷冷下メタンスルホンクロライド（0.70 g）のジクロロメタン溶液（ジクロロメタン5 ml）を加えた。室温にて15時間攪拌後、反応液をジクロロメタンで希釈し、水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残さをアセトニトリル（12 ml）に溶解し、シアン化カリウム（0.80 g）、18-クラウン-6（0.16 g）を加えて室温にて40時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、ジクロロメタンで希釈して水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン）で精製し、無色結晶（0.91 g, 86%）を得た。一部をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶して、無色結晶を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.82 (2H, s), 3.93 (3H, s), 7.42 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.06 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz).

元素分析： $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$ として

計算値：C, 68.56; H, 5.18; N, 8.00.

分析値：C, 68.39; H, 5.29; N, 8.08.

## 参考例 5 7

4-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]安息香酸メチル

4-シアノメチル安息香酸メチル (0.20 g) をメタノール (15 ml)、クロロホルム (0.4 ml) の混合溶液に溶解し、二酸化白金 (33 mg) を加えて室温にて 3 時間 3 気圧下接触還元を行った。触媒をセライト濾過により除去して溶媒を減圧留去した。得られた残さをジクロロメタン (5 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン (160  $\mu$ l) を加え、氷冷下ジ-*tert*-ブチル ジカーボネイト (0.29 g) のジクロロメタン溶液 (ジクロロメタン 2 ml) を加えて室温にて 13 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 5 : 1) で精製して、標題化合物 (0.28 g, 88%) を得た。  
 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (9H, s), 2.86 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.39 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.53 (1H, br), 7.27 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.98 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz).  
元素分析:  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  として

計算値: C, 64.50; H, 7.58; N, 5.01.

分析値: C, 64.43; H, 7.35; N, 4.97.

## 参考例 5 8

1-[4-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 4 8 と同様に、4-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]安息香酸メチル、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を用いて標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (9H, s), 2.79 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.10 (4H, br), 3.35 (2H, m), 3.40-4.00 (4H, br), 4.50 (1H, br), 7.18 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.24



(2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.90–8.00 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  558  $[(M + H)^+, C_{13}^{35}]$ , 560  $[(M + H)^+, C_{13}^{37}]$ .

#### 参考例 59

4-[[ (3*S*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸メチル  
4-ヒドロキシ安息香酸メチル (1.01 g), (3*R*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-ピロリジノール (1.36 g), トリフェニルホスフィン (1.73 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解した。この溶液に、氷冷下、40% アゾジカルボン酸ジエチル トルエン溶液 (2.87 ml) を滴下し、室温にて20時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと 10% 炭酸カリウム水溶液を加えて有機層を分取し、さらに 10% 炭酸カリウム水溶液、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、標題化合物 (1.60 g, 76%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46 (9H, s), 2.00–2.20 (2H, m), 3.40–3.70 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.96 (1H, br s), 6.88 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.90–8.00 (2H, m).

#### 参考例 60

4-[[ (3*S*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸

参考例 11 と同様の反応により、4-[[ (3*S*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸メチルを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.45 and 1.47 (9H, each s), 2.10–2.20 (2H, m), 3.40–3.70 (4H, m), 5.00–5.10 (1H, m), 6.98 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.97 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz).

#### 参考例 61

1-[4-[[ (3*S*)-1-*tert*-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル] オキシ] ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例 1 2 と同様の反応により、4-[[ (3*S*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸および 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物と得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46 (9H, s), 2.00-2.20 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.40-3.80 (8H, m), 4.88 (1H, br s), 6.82 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.20-7.30 (2H, m), 7.60 (1H, dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz), 7.76 (1H, dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz), 7.90-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, s).

元素分析: C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Sとして

計算値: C, 60.04; H, 5.71; N, 7.00.

分析値: C, 60.05; H, 5.69; N, 6.80.

#### 参考例 6 2

3-[[ (3*S*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸メチル

参考例 5 9 と同様に、3-ヒドロキシ安息香酸メチルを原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 and 1.47 (9H, each s), 2.05-2.25 (2H, m), 3.40-3.70 (4H, m), 3.92 (3H, s), 4.96 (1H, br s), 7.07 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.30-7.40 (1H, m), 7.53 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.65 (1H, m).

MS (FAB) *m/z* 322 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 参考例 6 3

3-[[ (3*S*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸

参考例 1 1 と同様に、3-[[ (3*S*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸メチルを原料として、標的化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.45 and 1.47 (9H, each s), 2.05–2.25 (2H, m), 3.35–3.65 (4H, m), 5.04 (1H, br s), 7.05–7.15 (1H, m), 7.30–7.40 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.62 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  308 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### 参考例 6 4

1-[3-[[ (3*S*)-1-*tert*-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル] オキシ] ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例 1 2 と同様に、3-[[ (3*S*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 and 1.46 (9H, each s), 2.00–2.20 (2H, m), 2.95–3.25 (4H, m), 3.40–3.90 (8H, m), 4.84 (1H, br s), 6.80–6.90 (3H, m), 7.20–7.30 (1H, m), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.7$  Hz), 7.90–7.95 (3H, m), 8.30–8.35 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  600 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 602 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

#### 参考例 6 5

4-[[ (3*S*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸メチル

参考例 5 9 と同様に、4-ヒドロキシ安息香酸メチル、(3*S*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-ピロリジノールを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (9H, s), 2.05–2.25 (2H, m), 3.4–3.7 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.96 (1H, br s), 6.88 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.90–8.00 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  322 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### 参考例 6 6

4-[[ (3*S*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸

参考例 11 と同様に、4-[[ (3*R*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ]安息香酸メチルを原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  1.47, 1.48 (9H, each s), 2.10-2.25 (2H, m), 3.40-3.70 (4H, m), 4.98 (1H, br s), 6.91 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.00-8.10 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  308 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 参考例 67

1-[4-[[ (3*R*)-1-*tert*-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル] オキシ]ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 12 と同様に、4-[[ (3*R*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ]安息香酸を原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.46 (9H, s), 2.00-2.20 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.40-3.80 (8H, m), 4.89 (1H, br s), 6.82 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.20-7.30 (2H, m), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.74 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.7$  Hz), 7.90-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  600 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 602 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

#### 参考例 68

3-[[ (3*R*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ]安息香酸メチル

参考例 59 と同様に、3-ヒドロキシ安息香酸メチル、(3*S*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-ピロリジノールを原料として標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.47 (9H, s), 2.05-2.25 (2H, m), 3.40-3.70 (4H, m), 3.92 (3H, s), 4.95 (1H, br s), 7.07 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.30-7.40 (1H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 7.60-7.70 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  322 (M + H)<sup>+</sup>.

## 参考例 6 9

3-[[ (3*R*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸

参考例 1 1 と同様に、3-[[ (3*R*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸メチルを原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 2.05-2.25 (2H, m), 3.45-3.70 (4H, m), 4.97 (1H, br s), 7.10-7.15 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.70-7.75 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  308 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

## 参考例 7 0

1-[3-[[ (3*R*)-1-*tert*-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル] オキシ] ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例 1 2 と同様に、3-[[ (3*R*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸を原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 and 1.46 (9H, each s), 2.00-2.20 (2H, m), 2.95-3.25 (4H, m), 3.40-3.90 (8H, m), 4.84 (1H, br s), 6.80-6.90 (3H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.7$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz), 7.90-7.95 (3H, m), 8.30-8.35 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  600 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 602 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

## 参考例 7 1

4-(2-アミノ-5-ピリミジル) 安息香酸

参考例 2 と同様の反応により、2-アミノ-5-ブロモピリミジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.81 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.00 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.84 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  216 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

#### 参考例 7 2

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(メトキシカルボニル)メチレン]ピペリジン

ジメチルホスホ酢酸メチル (1.8 ml) をテトラヒドロフラン (40 ml) に溶解し、氷冷下 60% 油性水素化ナトリウム (450 mg) を加えてそのまま攪拌した。1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (2.0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (テトラヒドロフラン 10 ml) を加えて室温にて30分間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、2規定塩酸を加えた。有機層を分取して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し、標題化合物 (2.35 g, 92%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.47 (9H, s), 2.28 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 2.94 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.48 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.50 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.70 (3H, s), 5.72 (1H, s).

元素分析: C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>として

計算値: C, 61.16; H, 8.29; N, 5.49.

分析値: C, 61.14; H, 8.34; N, 5.20.

#### 参考例 7 3

(1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)酢酸メチル

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(メトキシカルボニル)メチレン]ピペリジン (875 mg) をエタノール (10 ml) に溶解し、10% パラジウム炭素 (約50% 水分含有, 730 mg) を加えて、室温にて3日間常圧接触還元を行った。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去して、標題化合物 (871 mg, 99%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.16 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.65 (2H, m), 1.93 (1H, m),

2.25 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.72 (2H, br), 3.68 (3H, s), 4.08 (2H, br).  
MS (FAB)  $m/z$  258 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

#### 参考例 7 4

(1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) 酢酸

参考例 1 1 と同様に、(1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) 酢酸メチルを原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.18 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.73 (2H, m), 1.94 (1H, m), 2.29 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.72 (2H, m), 4.10 (2H, br).

MS (EI)  $m/z$  243 M<sup>+</sup>.

#### 参考例 7 5

1-[(1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) アセチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例 1 2 と同様の反応により、(1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) 酢酸、

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.05 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.63 (2H, m), 1.91 (1H, m), 2.14 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.66 (2H, m), 3.07 (4H, br s), 3.56 (2H, br s), 3.67 (2H, br s), 4.02 (2H, br), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.91 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.93 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.92 (1H, s), 8.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  536 [ $(M + H)$ ]<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 538 [ $(M + H)$ ]<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

#### 参考例 7 6

3-(1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) プロピオン酸

1-*tert*-ブトキシカルボニルイソニコチン酸エチルを原料として、水素化ジイソブチルアルミニウムを用いてアルデヒド体を得た後、参考例 7 2、参考例 7 3、参考例 7 4 と同様にして、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10 (2H, m), 1.41 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.60 (2H, q,  $J = 7.8$  Hz), 1.66 (2H, m), 2.39 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 2.67 (2H, m), 4.09 (2H, br).

MS (FAB)  $m/z$  258 ( $M + H$ ) $^+$ .

## 参考例 7 7

1-[3-(1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) プロピオニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例 1 2 と同様の反応により、3-(1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) プロピオン酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.04 (2H, m), 1.35 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.47 (2H, q,  $J = 7.8$  Hz), 1.57 (2H, m), 2.24 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 2.61 (2H, m), 3.07 (4H, br s), 3.56 (2H, br s), 3.71 (2H, br s), 4.04 (2H, br), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.91 (1H, s), 7.92 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  550 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 552 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

## 参考例 7 8

## (E)-3-(4-ピリジル) アクリル酸

イソニコチンアルデヒドを原料として、参考例 7 2、参考例 7 4 と同様に、標題化合物を得た。



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6.79 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz), 7.66 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 8.62 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 12.72 (1H, br s).  
MS (EI)  $m/z$  149  $\text{M}^+$ .

#### 参考例 79

##### 1-メトキシカルボニル-3-ピロリン

3-ピロリン (1.1 ml) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下トリエチルアミン (2.6 ml)、クロロギ酸メチル (1.2 ml) を加えて、室温にて 17 時間攪拌した。反応液を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、標題化合物 (0.95 g, 52%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.73 (3H, s), 4.00-4.20 (4H, m), 5.70-5.90 (2H, m).

#### 参考例 80

##### 4-トリフルオロメタンスルホンイルオキシ安息香酸メチル

4-ヒドロキシ安息香酸メチル (1.99 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下ピリジン (2.4 ml)、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (3.0 ml) を加えた。室温で6時間攪拌後、さらにピリジン (1.5 ml)、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (1.0 ml) を加えて 5時間攪拌した。ジクロロメタン、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて有機層を分取し、10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムカラムクロマトグラフィー (5% 酢酸エチル - ヘキサン) にて精製して標題化合物 (3.22 g, 86%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.95 (3H, s), 7.36 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.15 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  285 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

## 参考例 8 1

## 4-(1-メトキシカルボニルピロリジン-3-イル)安息香酸メチル

4-トリフルオロメタンスルホンイルオキシ安息香酸メチル (1.05 g)、1-メトキシカルボニル-3-ピロリン (1.0 g)、塩化リチウム (0.51 g)、酢酸パラジウム (II) (53 mg)、トリ (2-フリル) ホスフィン (100 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (25 ml) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (2.8 ml) を加え、アルゴンガス雰囲気下、90 °C で 11 時間、さらに 100 °C で 7 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた残さに、ジクロロメタンと水を加えて有機層を分取し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さをシルカゲルカラムカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 ~ 5 : 1) で精製した。これをメタノール (30 ml) に溶解し、10% パラジウム炭素 (約 50% 水分含有, 186 mg)、ギ酸アンモニウム (197 mg) を加え、2 時間加熱還流した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去した。得られた残さをシルカゲルカラムカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル - トルエン) で精製し、標題化合物 (241 mg, 25%) を得た。  
 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.95-2.10 (1H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 3.30-3.35 (4H, m), 3.55-3.75 (1H, m), 3.72 and 3.73 (3H, each s), 3.80-3.90 (1H, m), 3.91 (3H, s), 7.30 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.00 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz).  
MS (FAB)  $m/z$  264 ( $M + H$ ) $^+$ .

## 参考例 8 2

4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル)安息香酸

4-(1-メトキシカルボニルピロリジン-3-イル)安息香酸メチル (0.24 g) をメタノール (10 ml) に溶解し、8 規定塩酸 (30 ml) を加えて 40 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残さを *N,N*-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、2-(*tert*-ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリル

(0.30 g) を加え、さらにジイソプロピルエチルアミン (0.40 ml) を加え、室温で 15 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残さを酢酸エチル、10%クエン酸水溶液に分配し、有機層を分取後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧下留去した。残さをシルカゲルカラムカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン ~ 10% メタノール - ジクロロメタン) で精製し、標題化合物 (234 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 3.20-3.90 (5H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 8.00-8.10 (2H, m).

MS (EI)  $m/z$  291  $\text{M}^+$ .

#### 参考例 8 3

1-[4-[(3*R*)-1-*tert*-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル]ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 1 2 と同様の反応により、4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル)安息香酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 and 1.60 (9H, each s), 1.8-2.0 (1H, m), 2.1-2.2 (1H, m), 3.0-4.0 (13H, m), 7.10-7.30 (4H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 7.85-8.00 (3H, m), 8.30 (1H, s).

#### 参考例 8 4

(3*S*)-3-アミノ-1-*tert*-ブトキシカルボニルピロリジン

参考例 5 5 と同様の反応により、(3*R*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-メタンスルホニルオキシピロリジン (1.50 g) を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46 (9H, s) 1.98-2.11 (2H, m) 2.95-3.10 (1H, m), 3.26-3.60 (4H, m).

MS (FAB)  $m/z$  187 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

#### 参考例 8 5

(3,5)-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]ピロリジン トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 と同様の反応により、(3,5)-3-アミノ-1-*tert*-ブトキシカルボニルピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1.69-1.80 (1H, m), 1.88-1.99 (1H, m), 2.95-3.28 (4H, m), 3.75-3.84 (1H, m), 7.71 (1H, m), 7.91 (1H, m), 8.10-8.30 (4H, m), 8.53 (1H, s), 8.91 (1H, br s), 9.06 (1H, br s).

#### 参考例 8 6

(3,5)-3-アミノ-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピロリジン

(3,5)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-メタンスルホニルオキシピロリジンをトリフルオロ酢酸に溶解したのち減圧下濃縮し、ジエチルエーテルを加えて上澄を除去した。得られた残さを用いて参考例 1 と同様の反応によりスルホンアミド体の粗生成物を得、参考例 5 5 と同様に、アジド化、還元反応により、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1.38-1.53 (3H, m), 1.72-1.83 (1H, m), 2.81-2.89 (1H, m), 3.20-3.39 (4H, m), 7.69 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.9$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.21 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.39 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  311 [ $(M + H)^+$ , C1<sup>35</sup>], 313 [ $(M + H)^+$ , C1<sup>37</sup>].

#### 参考例 8 7

4-ベンジルアミノ-1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン (7.00 g) をジクロロメタン (500 ml) に溶解させ、ベンジルアミン (4.03 ml)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (11.91 g) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さを酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) により精製し、標題化合物 (7.46 g, 76%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24-1.37 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.80-1.90 (2H, m), 2.62-2.70 (1H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 2.98-3.07 (1H, m), 3.78-3.90 (3H, m), 3.95-4.10 (1H, m), 7.21-7.34 (5H, m).

MS (FD)  $m/z$  290  $\text{M}^+$ .

#### 参考例 8 8

##### 4-アミノ-1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン 酢酸塩

4-ベンジルアミノ-1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン (4.04 g) をメタノール (2 ml)、酢酸 (30 ml) に溶解し、10% パラジウム炭素 (約 50% 水分含有、3.06 g) を加え中圧 (3気圧) にて接触還元を一晩行った。触媒を濾去後、濾液を減圧留去し、得られた残さを酢酸エチル中固化し、標題化合物 (2.23 g, 57%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.10-1.23 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.69-1.77 (2H, m), 1.80 (3H, s), 2.50 (2H, s), 2.67-2.88 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  201 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ として

計算値: C, 53.16; H, 9.37; N, 10.33.

分析値: C, 53.51; H, 9.10; N, 9.93.

## 参考例 8 9

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホンアミド] ピペリジン トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 と同様に、4-アミノ-1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン 酢酸塩、6-クロロ-2-ナフチルスルホニルクロライドを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.47-1.60 (2H, m), 1.68-1.78 (2H, m), 2.81-2.95 (2H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.29-3.40 (1H, m), 7.70 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.91 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.11-8.15 (2H, m), 8.21 (1H, s), 8.31 (1H, br s), 8.50 (1H, s), 8.55 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  325  $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$ , 327  $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$ .

## 参考例 9 0

(1*RS*)-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3-シクロヘキセンカルボン酸エチル

ジイソプロピルアミン (0.99 ml) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  にて *n*-ブチルリチウム (1.59 M ヘキサン溶液, 3.70 ml) を滴下した。テトラヒドロフラン (5 ml) に溶解させた 4-オキシシクロヘキサンカルボン酸エチル (1.00 g) を滴下して 15 分間攪拌後、テトラヒドロフラン (5 ml) に溶解させた *N*-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (2.10 g) を滴下し、 $0^\circ\text{C}$  まで昇温させたのち 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さを中性アルミナカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) により精製して標題化合物 (838 mg, 47%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.88-1.99 (1H, m), 2.10-2.18 (1H, m), 2.38-2.50 (4H, m), 2.55-2.64 (1H, m), 4.16 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz), 5.77 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  303  $(M + H)^+$ .

## 参考例 9 1

(1*R*S)-4-(4-ピリジル)-3-シクロヘキセンカルボン酸エチル

参考例 7 と同様の反応により、(1*R*S)-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3-シクロヘキセンカルボン酸エチルを原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.80-1.91 (1H, m), 2.19-2.25 (1H, m), 2.40-2.57 (4H, m), 2.59-2.67 (1H, m), 4.17 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 6.36 (1H, br s), 7.26 (2H, dd, *J* = 4.9, 1.5 Hz), 8.53 (2H, dd, *J* = 4.9, 1.5 Hz).

MS (FAB) *m/z* 232 (M + H)<sup>+</sup>.

## 参考例 9 2

(1*R*S)-4-(4-ピリジル)-3-シクロヘキセンカルボン酸

参考例 8 と同様に、(1*R*S)-4-(4-ピリジル)-3-シクロヘキセンカルボン酸エチルを原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.70-1.82 (1H, m), 2.10-2.19 (1H, m), 2.42-2.65 (5H, m), 6.99 (1H, br s), 8.02 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 8.80 (2H, d, *J* = 6.8 Hz).

MS (FAB) *m/z* 204 (M + H)<sup>+</sup>.

## 参考例 9 3

*cis*-, *trans*-4-(4-ピリジル)シクロヘキサカルボン酸

参考例 7 3 と同様に、(1*R*S)-4-(4-ピリジル)-3-シクロヘキセンカルボン酸を原料として、標題化合物を得た。

MS (FAB) *m/z* 206 (M + H)<sup>+</sup>.

## 参考例 9 4

4-(1-*tert*-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)安息香

## 酸

4-(1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (Synthesis, 993, 1991) (3.59 g) を 1,2-ジメトキシエタン (30 ml) に溶解し、4-カルボキシフェニルホウ酸 (3.60 g)、塩化リチウム (1.38 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.62 g)、炭酸ナトリウム水溶液 (2 M, 16.3 ml) を加え、アルゴンガス雰囲気下、2 時間加熱還流させた。反応液に 1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン ~ ジクロロメタン : メタノール = 100 : 1) により精製し、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) 中粉碎洗浄して、標題化合物 (462 mg, 14%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (9H, s), 2.56 (2H, br s), 3.66 (2H, m), 4.12 (2H, br s), 6.19 (1H, br s), 7.47 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.07 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz).  
MS (FAB)  $m/z$  304 ( $M + H$ ) $^+$ .

## 参考例 9 5

4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)安息香酸

参考例 7 3 と同様に、4-(1-*tert*-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)安息香酸を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 1.60-1.71 (2H, m), 1.80-1.89 (2H, m), 2.69-2.90 (3H, m), 4.20-4.35 (2H, m), 7.31 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.05 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  306 ( $M + H$ ) $^+$ .

## 参考例 9 6

1-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ベン



ゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 12 と同様の反応により、4-(1-*tert*-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)安息香酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.49 (9H, s), 2.48 (2H, br s), 3.10 (4H, br), 3.62 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.70 (4H, br), 4.08 (2H, br s), 6.05 (1H, br s), 7.25 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.34 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.90-7.96 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  596 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 598 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

#### 参考例 97

1-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 12 と同様の反応により、4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)安息香酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.47 (9H, s), 1.49-1.63 (2H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 2.59-2.68 (1H, m), 2.71-2.86 (2H, m), 2.92-3.30 (4H, m), 3.45-4.95 (4H, m), 4.16-4.31 (2H, m), 7.18 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.90-7.94 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  598 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 600 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

#### 参考例 98

(3*RS*)-3-アミノ-1-*tert*-ブトキシカルボニルピロリジン

氷冷下、3-アミノピロリジン (0.54 g) をメタノール (30 ml) に溶解し、ジ

イソプロピルエチルアミン (720  $\mu$ l)、2-(*tert*-ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリル (0.84 g)を加え、徐々に室温まで昇温し11時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン ~ 5% メタノール - ジクロロメタン) で精製し、標題化合物 (0.59 g, 94%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (9H, s), 2.0-2.3 (2H, m), 3.1-4.0 (5H, m).

#### 参考例 9 9

(3*RS*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]ピロリジン

参考例 1 と同様に、(3*RS*)-3-アミノ-1-*tert*-ブトキシカルボニルピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37 (9H, s), 1.60-2.10 (2H, m), 3.00-3.50 (4H, m), 3.88 (1H, br), 4.96 (1H, br), 7.50-7.60 (1H, m), 7.80-7.90 (4H, m), 8.43 (1H, s).  
MS (FAB)  $m/z$  411 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 413 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

#### 参考例 1 0 0

(3*RS*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-[4-(4-ピリジル)ベンツアミド]ピロリジン

参考例 1 2 と同様に、(3*RS*)-3-アミノ-1-*tert*-ブトキシカルボニルピロリジン、4-(4-ピリジル)安息香酸を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 1.90-2.10 (1H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.65-4.75 (1H, m), 6.25-6.35 (1H, m), 7.52 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.88 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.70 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  368  $(\text{M} + \text{H})^+$ .

## 参考例 101

## 6-クロロ-N-メトキシ-N-メチルニコチンアミド

氷冷下、6-クロロニコチン酸 (5.00 g) をジクロロメタン (150 ml) に懸濁させ、触媒量の *N,N*-ジメチルホルムアミド、およびオギザリルクロリド (5.30 ml) を加えた後、室温にて23時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、氷冷下、*N,O*-ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 (6.18 g)、およびトリエチルアミン (13.3 ml) を加えた。室温にて6時間攪拌後、ジクロロメタン (150 ml) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、標題化合物 (6.08 g, 96%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.39 (3H, s), 3.56 (3H, s), 7.39 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.03 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.4$  Hz), 8.78 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz).

## 参考例 102

## 6-クロロニコチンアルデヒド

6-クロロ-N-メトキシ-N-メチルニコチンアミド (500 mg) をテトラヒドロフラン (8 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  で水素化ジイソブチルアルミニウム (0.95 Mヘキサン溶液、2.88 ml) を滴下し、3時間攪拌し、次いで室温で2時間攪拌した。反応液を  $-20^\circ\text{C}$  に冷却し、飽和食塩水 (2 ml) を加えて30分間攪拌後、不溶物を濾去して酢酸エチルで洗浄した。濾液および洗浄液をあわせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去して、標題化合物 (346 mg, 98%) を粗生成物として得、精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.14 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.2$  Hz), 8.87 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 10.10 (1H, s).

## 参考例 103

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルピペラジン

*N-tert*-ブトキシカルボニルピペラジン (2.00 g) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.78 ml) を加えた後、氷冷下、メタンスルホニルクロライド (0.91 ml) を滴下した。氷冷下1時間攪拌後ジクロロメタン (20 ml) で希釈し、5%クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンとの混合溶媒から再結晶して、標題化合物 (2.58 g, 91%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (9H, s), 2.79 (3H, s), 3.19 (4H, t,  $J = 5.1$  Hz), 3.55 (4H, t,  $J = 5.1$  Hz).

## 参考例 104

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[[ (2*RS*)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル] スルホニル] ピペラジン

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルピペラジン (838 mg) をテトラヒドロフラン (8 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  にて *tert*-ブチルリチウム (1.7 M ペンタン溶液、1.72 ml) を加えた後、2時間攪拌した。6-クロロニコチンアルデヒド (346 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (テトラヒドロフラン 4 ml) を滴下し、 $-78^\circ\text{C}$  にて3時間攪拌後、イソプロパノール (1 ml) を加え、室温まで昇温して酢酸エチルで希釈した。水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルより再結晶し、標題化合物 (532 mg, 54%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46 (9H, s), 3.11 (1H, dd,  $J = 14.1, 2.2$  Hz), 3.21 (1H, dd,  $J = 14.1, 9.8$  Hz), 3.23-3.33 (4H, m), 3.52-3.57 (4H, m), 3.70 (1H, br s), 5.37 (1H, br), 7.36 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.4$  Hz),

8.41 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  405 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

#### 参考例 105

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[[*(E)*-2-(6-クロロピリジン-3-イル)エチレン]スルホニル]ピペラジン

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[[*(2R)*-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシエチル]スルホニル]ピペラジン (465 mg) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、*N*-メチルモルホリン (0.152 ml)、および *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン (14.1 mg) を加え、アルゴン雰囲気下、氷冷下にて *p*-トルエンスルホニルクロリド (263 mg) を加えた。室温で2時間攪拌後、さらに *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン (141 mg) を加えて室温で3時間攪拌した。ジクロロメタン (20 ml) で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 100 : 1) で精製して標題化合物 (414 mg, 93%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.45 (9H, s), 3.19 (4H, br), 3.55 (4H, br), 6.73 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.43 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.5$  Hz), 8.50 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz).

元素分析 : C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S として

計算値 : C, 49.54; H, 5.72; N, 10.83; Cl, 9.14; S, 8.27.

分析値 : C, 49.54; H, 5.73; N, 10.63; Cl, 9.44; S, 8.15.

#### 参考例 106

1-(4-ブromo-2-メチルベンゾイル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 1 2 と同様の反応により、4-ブromo-2-メチル安息香酸および1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.13 (3H, s), 2.80-4.10 (8H, m), 6.89 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.30 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.74 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.90-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  507  $[(M + H)^+, \text{Br}^{79}]$ , 509  $[(M + H)^+, \text{Br}^{81}]$ .

#### 参考例 1 0 7

##### 3-メチル-4-(4-ピリジル)安息香酸 塩酸塩

参考例 6 と同様の反応により、4-ブromo-3-メチル安息香酸を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.36 (3H, s), 7.50 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.97 (1H, s), 8.08 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 8.99 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  214  $(M + H)^+$ .

#### 参考例 1 0 8

##### 4-(2-メチル-4-ピリジル)安息香酸 塩酸塩

参考例 2 と同様の反応により、4-ブromo-2-メチルピリジンを原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.81 (3H, s), 8.10-8.16 (4H, m), 8.23 (1H, dd,  $J = 6.4, 1.5$  Hz), 8.36 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.85 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  214  $(M + H)^+$ .

#### 参考例 1 0 9

## 1, 4-ジベンジル-2-メトキシカルボニルメチルピペラジン

*N, N'*-ジベンジリエチレンジアミン (12 ml) およびトリエチルアミン (12 ml) をトルエン (250 ml) に溶解し、氷冷下3-ブロモクロトン酸メチル (7.0 ml) を滴下し、室温で24時間攪拌した。さらにトリエチルアミン (2.0 ml) 加えて室温で71時間攪拌後、不溶物を濾去し、濾液を減圧留去した。得られた残渣に10% 塩酸 (300 ml) を加え、析出晶を濾去した。濾液に酢酸エチルを加えて水層を分取し、炭酸カリウムを加えてアルカリ性にした。これに酢酸エチルを加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後、無水炭酸カリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、標題化合物 (10.7 g, 62%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.30-2.70 (8H, m), 3.11 (1H, br s), 3.40-3.80 (4H, m), 3.60 (3H, s), 7.20-7.40 (10H, m).

MS (FAB) *m/z* 339 (M + H)<sup>+</sup>.

## 参考例 110

## 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-3-メトキシカルボニルメチルピペラジン

1, 4-ジベンジル-2-メトキシカルボニルメチルピペラジン (2.04 g) を酢酸 (40 ml) に溶解し、10% パラジウム炭素 (約50% 水分含有, 2.00 g) を加え、室温にて4気圧下4時間接触還元を行なった。触媒を濾去し、濾液を減圧留去して得られた残さにジクロロメタンと飽和炭酸カリウム水溶液を加えて析出してきた不溶物を濾去した後に、有機層を分取した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、6-クロロ-2-ナフチルスルホニルクロライド (782 mg) を加えて、0 °Cで2時間攪拌し、トリエチルアミン (410 μl) を加えて0 °Cでさらに3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタ

ン ～ 3% メタノール - ジクロロメタン) で精製して標題化合物 (759 mg, 33%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.71 (1H, br s), 2.15-2.55 (4H, m), 2.90-3.05 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.60-3.70 (5H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.75-7.80 (1H, m), 7.85-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  383  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 385  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 参考例 1 1 1

4-*tert*-ブトキシカルボニル-1-[(3-クロロ-1-プロピル) スルホニル] ピペラジン  
アルゴン雰囲気下、氷冷下1-*tert*-ブトキシカルボニルピペラジン (3.00 g) と  
トリエチルアミン (2.24 ml) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、3-クロロ-1-  
プロパンスルホン酸クロリド (1.96 g) を加え、氷冷下20分間、さらに室温で10  
分間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無  
水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルと  
ヘキサンとの混合溶媒より再結晶し、標題化合物 (4.36 g, 83%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (9H, s), 2.27-2.33 (2H, m), 3.08 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz),  
3.26 (4H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.53 (4H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.69 (2H, t,  $J = 6.1$   
Hz).

MS (FAB)  $m/z$  327  $(M + H)^+$

元素分析:  $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ として

計算値: C, 44.10; H, 7.09; Cl, 10.85; N, 8.57; S, 9.81.

分析値: C, 44.18; H, 7.11; Cl, 10.69; N, 8.23, S, 9.76.

#### 参考例 1 1 2

4-*tert*-ブトキシカルボニル-1-[(3-ヒドロキシ-1-プロピル) スルホニル] ピペラ  
ジン



4-*tert*-ブトキシカルボニル-1-[(3-クロロ-1-プロピル) スルホニル] ピペラジン (1.18 g) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、酢酸カリウム (1.06 g) を加えて室温にて2時間攪拌後、100 °C で3時間加熱攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌したのち、有機層を分取し、5% クエン酸水溶液、水、および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、水 (5 ml) および水酸化リチウム一水和物 (221 mg) を加え、18 時間室温にて攪拌した。酢酸エチルおよび飽和食塩水を加え、有機層を分取後、水層から酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒より再結晶して、標題化合物 (944 mg, 84%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (9H, s), 2.04-2.11 (2H, m), 3.06 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 3.25 (4H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.53 (4H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.80 (2H, q,  $J = 5.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  309 ( $M + H$ ) $^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ として

計算値: C, 46.74; H, 7.84; N, 9.08; S, 10.40.

分析値: C, 46.80; H, 7.92; N, 9.05; S, 10.59.

### 参考例 113

4-*tert*-ブトキシカルボニル-1-[(3-メトキシメチルオキシ-1-プロピル) スルホニル] ピペラジン

4-*tert*-ブトキシカルボニル-1-[(3-ヒドロキシ-1-プロピル) スルホニル] ピペラジン (3.00 g) をジクロロメタン (60 ml) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (2.72 ml) を加え、氷冷下メトキシメチルクロライド (1.11 ml) を加えた。室温にて15時間攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、水、5% クエン酸水溶液、および飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留

精製し、標題化合物 *E*体 (307 mg, 28%)、*Z*体 (751 mg, 70%) を得た。

*E*-form

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (9H, s), 2.87 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 3.21–3.28 (4H, m), 3.35 (3H, s), 3.46–3.56 (4H, m), 3.80 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 4.60 (2H, s), 7.40 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.54 (1H, s).

*Z*-form

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (9H, s), 2.77 (2H, dt,  $J = 6.4, 1.0$  Hz), 2.91–2.98 (4H, m), 3.19–3.25 (4H, m), 3.38 (3H, s), 3.82 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 4.66 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.32 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz).

参考例 115

6-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール

6-クロロインドール (777 mg) のテトラヒドロフラン (25 ml) 溶液に  $-78^\circ\text{C}$  にて *n*-ブチルリチウム (1.61 M ヘキサン溶液, 3.34 ml) を加え、1時間で  $-40^\circ\text{C}$  まで昇温した。反応液を再び  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、塩化ベンゼンスルホニル (867  $\mu\text{l}$ ) を加え、3時間で室温まで昇温した。反応混液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 40 g、ヘキサン：酢酸エチル = 5：7) で精製し、得られた白色固体をエタノールから再結晶して白色固体として表記化合物 (826 mg, 55%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.64 (1H, d,  $J = 3.9$  Hz), 7.21 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.2$  Hz), 7.42–7.60 (5H, m), 7.88 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.03 (1H, s).

元素分析：  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2\text{S}$  として

計算値： C, 57.63; H, 3.45; Cl, 12.15; N, 4.80; S, 10.99.

分析値： C, 57.48; H, 3.75; Cl, 12.34; N, 4.87; S, 10.87.

参考例 1 1 5 と同様に参考例 1 1 6 ～参考例 1 1 7 に示す化合物を合成した。

参考例 1 1 6

5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.61 (1H, d,  $J = 3.9$  Hz), 7.26 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz), 7.45 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.56 (1H, m), 7.59 (1H, d,  $J = 3.9$  Hz), 7.86 (2H, m), 7.92 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz).

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2\text{S}$ として

計算値: C, 57.63; H, 3.45; Cl, 12.15; N, 4.80; S, 10.99.

分析値: C, 57.82; H, 3.58; Cl, 11.91; N, 4.79; S, 10.92.

参考例 1 1 7

5-ブロモ-1-フェニルスルホニルインドール

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.60 (1H, d,  $J = 3.7$  Hz), 7.42 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.45 (2H, t,  $J = 8.8$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J = 3.7$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.86 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2\text{S}$ として

計算値: C, 50.01; H, 3.00; N, 4.17; Br, 23.77; S, 9.54.

分析値: C, 49.96; H, 2.97; N, 4.02; Br, 23.90; S, 9.53.

参考例 1 1 8

1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール

5-ブロモ-1-フェニルスルホニルインドール (1.50 g)、トリフェニルホスフィン (351 mg) をテトラヒドロフラン (7.00 ml) に溶解し、室温にてトリエチルアミン (2.00 ml)、*N,N*-ジメチルホルムアミド (7.00 ml)、トリメチルシリルアセチレン (945  $\mu\text{l}$ )、及び酢酸パラジウム (100 mg) を加えて5時間加熱還流した。室温まで放冷後、反応液に酢酸エチルと水を加えて有機層を分取し、無水硫

酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 20：1 ～ 10：1）で精製し、白色固体として標題化合物（935 mg, 59 %）を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.24 (9H, s), 6.62 (1H, d,  $J = 3.9$  Hz), 7.42 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 7.44 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J = 3.9$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.85 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  354 ( $M + H^+$ ).

#### 参考例 119

##### 5-クロロ-1-エチルインドール

5-クロロインドール（1.52 g）をベンゼン（10 ml）に溶解し、50% 水酸化ナトリウム水溶液（10 ml）、テトラブチルアンモニウム ブロミド（161 mg）、プロモエタン（1.64 g）を加えて室温で40時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、水とジクロロメタンを加えて有機層を分取した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1：20）で精製し、標題化合物（1.68 g, 93%）を無色結晶として得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 4.16 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz), 6.43 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.15 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.26 (1H,  $J = 8.3$  Hz), 7.59 (1H, s).

MS (EI)  $m/z$  179 ( $M^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ), 181 ( $M^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ).

#### 参考例 120

##### 塩化 6-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニル

6-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール（777 mg）のエーテル（12 ml）溶

液に  $-78^{\circ}\text{C}$  にて *tert*-ブチルリチウム (1.56 M ペンタン溶液, 1.78 ml) を滴下後、30分で  $0^{\circ}\text{C}$  まで昇温した。1時間攪拌後、反応混液を再び  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却して亜硫酸ガスを導入し、1時間で室温まで昇温後、1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、ヘキサンを加えて再び減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタンに溶解し、 $0^{\circ}\text{C}$  にて *N*-クロロスクシンイミド (390 mg) を加え、1時間で室温まで昇温して30分間攪拌した。反応液にジクロロメタンと水を加え、有機層を分取して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をメタノールから再結晶し、白色固体として表記化合物 (857 mg, 79%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.6$  Hz), 7.48–7.67 (4H, m), 7.68 (1H, s), 8.08 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.35 (1H, s).

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClINO}_4\text{S}_2$  として

計算値: C, 43.09; H, 2.32; Cl, 18.17; N, 3.59; S, 16.43.

分析値: C, 43.32; H, 2.67; Cl, 18.25; N, 3.64; S, 16.22.

参考例 120 と同様に参考例 121～128 に示す化合物を合成した。

参考例 121

塩化 1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニル

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.45–7.53 (2H, m), 7.57–7.67 (2H, m), 7.69 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.73 (1H, s), 8.08 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.31 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

MS (EI)  $m/z$  355  $\text{M}^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClINO}_4\text{S}_2$  として

計算値: C, 47.26; H, 2.83; Cl, 9.96; N, 3.94; S, 18.02.

分析値: C, 47.33; H, 3.08; Cl, 10.04; N, 3.98; S, 18.18.

参考例 122

## 塩化 5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46-7.54 (2H, m), 7.58 (1H, dd,  $J = 9.3, 2.0$  Hz), 7.63 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.64 (1H, s), 7.67 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.06 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.26 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz).

MS (EI)  $m/z$  291 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ), 293 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}_2$ として

計算値: C, 43.09; H, 2.32; Cl, 18.27; N, 3.59; S, 16.43.

分析値: C, 42.98; H, 2.51; Cl, 18.36; N, 3.59; S, 16.47.

## 参考例 1 2 3

## 塩化 5-クロロ-1-エチルインドール-2-スルホニル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.52 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 4.59 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz), 7.36 (1H, s), 7.39 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.45 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

MS (EI)  $m/z$  277 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ), 279 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ).

## 参考例 1 2 4

## 塩化 1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-スルホニル

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.26 (9H, s), 7.48 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 6.61 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.65 (1H, s), 7.69 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.04 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.24 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  452 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 454 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

## 参考例 1 2 5

## 塩化 5-クロロベンゾ[b]フラン-2-スルホニル

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.59 (1H, s), 7.61 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

MS (EI)  $m/z$  250 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ), 252 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ).

元素分析:  $\text{C}_8\text{H}_4\text{Cl}_2\text{O}_3\text{S}$ として

計算値: C, 38.27; H, 1.61; Cl, 28.24; S, 12.77.

分析値: C, 38.33; H, 1.71; Cl, 28.16; S, 12.57.

#### 参考例 1 2 6

塩化 6-クロロベンゾ[b]フラン-2-スルホニル

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.62 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.70 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

MS (EI)  $m/z$  250 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ), 252 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ).

元素分析:  $\text{C}_8\text{H}_4\text{Cl}_2\text{O}_3\text{S}$ として

計算値: C, 38.27; H, 1.61; Cl, 28.24; S, 12.77.

分析値: C, 38.31; H, 1.60; Cl, 28.34; S, 12.60.

#### 参考例 1 2 7

塩化 5-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニル

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.08 (1H, s).

MS (FD)  $m/z$  266 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ), 268 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ).

#### 参考例 1 2 8

塩化 6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニル

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.92 (1H, s), 8.11 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  266  $[(M + H)^+, C^{135}]$ , 268  $[(M + H)^+, C^{137}]$ .

参考例 1 2 9

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

塩化 5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニル (4.41 g) のジクロロメタン溶液 (75 ml) に、氷冷下 *tert*-ブチル 1-ピペラジンカルボキシラート (2.21 g)、トリエチルアミン (1.65 ml) を加えて室温で3時間攪拌した。反応終了後、水とジクロロメタンを加え、有機層を分取して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 20) で精製し、標題化合物 (3.63 g, 60%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (9H, s), 3.35-3.42 (4H, br), 3.50-3.55 (4H, br), 7.40-7.48 (4H, m), 7.53-7.58 (2H, m), 8.00-8.05 (2H, m), 8.23 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

参考例 1 2 9 と同様に参考例 1 3 0 ~ 1 3 3 に示す化合物を合成した。

参考例 1 3 0

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (9H, s), 3.34-3.44 (4H, br), 3.48-3.56 (4H, br), 7.33 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.36-7.45 (2H, m), 7.47-7.61 (4H, m), 8.04 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

MS (EI)  $m/z$  505  $\text{M}^+$ .

参考例 1 3 1



1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(5-クロロ-1-エチルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.43 (9H, s), 3.16-3.23 (4H, m), 3.48-3.55 (4H, m), 4.45 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz), 7.03 (1H, s), 7.32-7.34 (2H, m), 7.66 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

MS (EI)  $m/z$  427 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ), 429 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ).

#### 参考例 1 3 2

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル] ホモピペラジン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (9H, s), 1.98-2.17 (2H, m), 3.42-3.57 (8H, m), 7.28 (1H, s), 7.41-7.46 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 8.05 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  554 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 556 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

#### 参考例 1 3 3

*cis*-1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル]-3,5-ジメチルピペラジン

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.07 (6H, d,  $J = 6.4$  Hz), 2.45-2.55 (2H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.75-3.80 (2H, m), 7.35-7.50 (4H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 8.00-8.05 (2H, m), 8.22 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  468 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 470 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

#### 参考例 1 3 4

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル]-3-(エトキシカルボニル) ピペラジン

*tert*-ブチル 1-(3-エトキシカルボニル) ピペラジンカルボキシレート (3.97 g) に飽和塩酸エタノール溶液を加えて30分間攪拌した。溶媒を減圧留去後、ジクロロメタン (200 ml) に懸濁させ、塩化 5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニル (6.00 g) とトリエチルアミン (6.40 ml) を加えて室温で3時間攪拌した。水とジクロロメタンを加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : ジクロロメタン = 1 : 20) で精製し、標題化合物 (4.44 g, 56%) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 (3H, t, *J* = 6.8 Hz), 2.87-2.95 (1H, m), 3.11-3.28 (3H, m), 3.57-3.66 (2H, m), 3.91-3.98 (1H, m), 4.17 (2H, q, *J* = 6.8 Hz), 7.38-7.48 (4H, m), 7.55-7.59 (2H, m), 8.03 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.21 (1H, d, *J* = 9.3 Hz).

MS (EI) *m/z* 511 (M<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>), 513 (M<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>)<sup>+</sup>.

#### 参考例 135

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン (4.84 g) に、0.5 N水酸化ナトリウムメタノール溶液 (20 ml) を加え室温で1時間攪拌した。氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、水とジクロロメタンを加えて有機層を分取した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : ジクロロメタン = 1 : 20) で精製し、標題化合物 (3.33 g, 93%) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 (9H, s), 3.05-3.14 (4H, m), 3.48-3.57 (4H, m), 6.96 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.33 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.38 (1H, d, *J* = 8.8

Hz), 7.67 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.78 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  400  $[(M + H)^+, C1^{35}]$ , 402  $[(M + H)^+, C1^{37}]$ .

#### 参考例 1 3 6

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-3-メトキシカルボニルピペラジン

参考例 1 3 5 と同様に標題化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  2.70-2.82 (1H, m), 2.84-2.97 (2H, m), 3.06-3.16 (1H, m), 3.37-3.46 (1H, m), 3.61 (1H, dd,  $J = 8.3, 3.4$  Hz), 3.69-3.80 (1H, m), 3.75 (3H, s), 6.98 (1H, s), 7.32 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.67 (1H, s), 8.80 (1H, s).

MS (EI)  $m/z$  357 ( $M^+$ ,  $C1^{35}$ ), 359 ( $M^+$ ,  $C1^{37}$ ).

#### 参考例 1 3 7

3-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-3-メトキシカルボニルピペラジン (480 mg) をテトラヒドロフラン (25 ml) に溶解し、0.2 N水酸化ナトリウムメタノール溶液 (7 ml)、水 (2 ml) を加えて室温で1時間攪拌した後に、溶媒を減圧留去した。得られた黄色アモルファス (520 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (60 ml) に溶解し、室温で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (18.1 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (334 mg)、メチルアミン 塩酸塩 (90.5 mg) および *N*-メチルモルホリン (271 mg) を加えて室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、水と酢酸エチルを加えて有機層を分取したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : ジクロロメタン = 1 : 50) で精製して、標題化合物 (140 mg, 29%) を褐色非晶質固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.39-2.52 (2H, m), 2.64 (3H, d,  $J = 3.9$  Hz), 2.18-2.30 (1H, m), 2.94-3.00 (1H, m), 3.20-3.37 (2H, m), 3.57-3.66 (1H, m), 6.90-6.95 (1H, br), 7.22-7.27 (1H, br), 7.44-7.49 (1H, m), 7.66-7.78 (2H, m), 8.04-8.17 (3H, m), 12.24 (1H, m).

### 参考例 138

1-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン (3.63 g) をメタノール (100 ml) に溶解し、氷冷下 0.2 N 水酸化ナトリウムメタノール溶液 (100 ml) を加え室温で 12 時間攪拌した。氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、水とジクロロメタンを加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して析出した固体をろ取し、飽和塩酸エタノールに溶解して 30 分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、減圧乾燥することにより、標題化合物 (1.25 g, 54%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.25-3.43 (8H, br), 7.46 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J = 8.8$ ), 7.93 (1H, s), 9.33 (1H, br), 12.70 (1H, br).

MS (EI)  $m/z$  298 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ), 300 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 41.75; H, 4.67; Cl, 20.54; N, 12.17; S, 9.29.

分析値: C, 41.78; H, 4.98; Cl, 20.40; N, 11.88; S, 9.34.

### 参考例 139

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(5-クロロ-1-メチルインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

水素化ナトリウム (油性約 60%, 50.3 mg) を石油エーテルで 2 回洗浄し、テ

トラヒドロフラン (10 ml) に懸濁させ、氷冷下 1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン (457 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (テトラヒドロフラン 10 ml) を加えて 30 分間攪拌した。氷冷下、ヨードメタン (179 mg) を加えた後、室温に昇温して 85 時間攪拌した。水とジエチルエーテルを加えて有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : ジクロロメタン = 1 : 50) で精製し、標題化合物 (270 mg, 57%) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (9H, s), 3.14-3.21 (4H, m), 3.48-3.55 (4H, m), 3.96 (3H, s), 7.06 (1H, s), 7.31 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 7.36 (1H, dd, *J* = 9.3, 2.0 Hz), 7.66 (1H, d, *J* = 2.0 Hz).

MS (FAB) *m/z* 413 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 415 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 参考例 140

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(5-クロロ-1-エトキシカルボニルメチルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 139 と同様に標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.43 (9H, s), 3.10-3.19 (4H, m), 3.45-3.53 (4H, m), 4.22 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 5.15 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.26 (1H, s), 7.36 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.68 (1H, d, *J* = 2.0 Hz).

MS (FAB) *m/z* 485 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 487 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 参考例 141

*cis*-1-(4-プロモベンゾイル)-4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-2,6-ジメチルピペラジン

*cis*-1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3,5-ジメチルピペラジン (1.30 g) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン (645  $\mu$ l) を加えた後、塩化 4-プロモベンゾイル (0.74 g) のジクロロメタン溶液 (ジクロロメタン 5 ml) を滴下して室温で3時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて有機層を分取し、0.5N塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 ~ 1 : 1) で精製し、標題化合物 (1.8 g, 97%) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 3.05-3.15 (2H, m), 3.74 (2H, m), 4.40 (2H, br), 7.23 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.40-7.50 (4H, m), 7.50-7.60 (4H, m), 8.00-8.05 (2H, m), 8.24 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz).

MS (EI)  $m/z$  649  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 651  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 参考例 142

##### エチル-2-(4-ピリジル)-5-ピリミジンカルボン酸

室温でナトリウムエトキシド (590 mg) を無水エタノール (50 ml) に溶解させ、4-アミジノピリジン 塩酸塩 (1.31 g) を加え、エチル 2,2-ジホルミル酢酸 (1.20 g) の無水エタノール溶液 (エタノール 50 ml) を滴下した後に6時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残さにジクロロメタンと水を加え、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮した後、残さをエタノール中結晶化させ、標題化合物 (279 mg, 15%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.46 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 4.48 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz), 8.35 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 8.82 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 9.38 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  230  $(M + H)^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$  として

計算値 : C, 62.87; H, 4.84; N, 18.33.

分析値 : C, 62.80; H, 4.78; N, 18.25.

#### 参考例 1 4 3

##### 2-(4-ピリジル)-5-ピリミジンカルボン酸

参考例 1 1 と同様の反応により、エチル2-(4-ピリジル)-5-ピリミジンカルボン酸を原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.32 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 8.82 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 9.38 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  201 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

元素分析 :  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 59.17; H, 3.58; N, 20.70.

分析値 : C, 59.09; H, 3.49; N, 20.69.

#### 参考例 1 4 4

##### 1-[(5-ブロモピリミジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 1 2 と同様の反応により、5-ブロモ-2-ピリミジンカルボン酸、1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン塩酸塩を原料として、標題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.14-3.17 (2H, m), 3.25-3.29 (2H, m), 3.52-3.55 (2H, m), 3.92-3.95 (2H, m), 7.97 (1H, s), 7.32-7.40 (2H, m), 7.69 (1H, s), 8.79 (1H, br s), 8.84 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  484 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$  and  $\text{Br}^{79}$ ], 486 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$  and  $\text{Br}^{81}$ ,  $\text{Cl}^{37}$  and  $\text{Br}^{79}$ ], 488 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$  and  $\text{Br}^{81}$ ]

## 参考例 1 4 5

## 6-クロロ-2-メルカプトベンゾチアゾール

氷冷下、二塩化二硫黄 (25.0 ml) に *p*-クロロアニリン (5.70 g) の酢酸溶液 (酢酸 7 ml) を30分間で滴下した後、室温で3時間、約80℃で3時間攪拌した。反応液にベンゼン (50 ml) を加えて緑色結晶を濾取し、ベンゼンで洗浄した。このものを氷水 (500 ml) に溶解させ1時間攪拌した後、6N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、さらに炭酸水素ナトリウム (6 g) を加えて100℃で1時間攪拌した。反応液に活性炭を加えてセライト濾過し、濾液に二硫化炭素

(2.70 ml) を加えて約50℃で昇温し1.5時間攪拌した。室温まで冷却した後、1N塩酸で酸性にして析出した無色粉末を濾取、乾燥して標題化合物 (1.30 g, 14%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.28 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.45 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz), 7.86 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  202 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 204 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

元素分析:  $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClNS}_2$ として

計算値: C, 41.68; H, 2.00; Cl, 17.58; N, 6.94; S, 31.80.

分析値: C, 41.64; H, 2.13; Cl, 17.83; N, 6.94; S, 31.70.

## 参考例 1 4 6

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(5-クロロベンゾチアゾール-2-イル)スルフェニル]ピペラジン

室温で *tert*-ブチル 1-ピペラジincarボキシラート (5.58 g)、5-クロロ-2-メルカプトベンゾチアゾール (1.21 g) および水酸化ナトリウム (0.48 g) を水 (25 ml) に溶解させ、よう素 (1.53 g) およびよう化カリウム (1.65 g) を含む水溶液 (25 ml) をゆっくり滴下した。析出してきた無色結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥して標題化合物 (1.1 g, 48%) を得た。



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 3.24 (4H, br s), 3.58 (4H, br s), 7.26 (1H, m), 7.70 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.81 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  386  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 388  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 参考例 1 4 7

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル) スルフェニル] ピペラジン

参考例 1 4 6 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 3.24 (4H, br s), 3.58 (4H, br s), 7.37 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  386  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 388  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 参考例 1 4 8

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(5-クロロベンゾチアゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

室温で 1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(5-クロロベンゾチアゾール-2-イル) スルフェニル] ピペラジン (1.10 g)、炭酸カリウム (1.30 g) をエタノール (30 ml) と水 (10 ml) の混合溶媒に懸濁させ、0℃で3-クロロ過安息香酸 (2.11 g) のエタノール (25 ml) を滴下後、室温まで昇温し24時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウムと酢酸エチルを加えて有機層を分取後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン ~ 2% メタノール-ジクロロメタン) で精製して標題化合物 (293 mg, 25%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (9H, s), 3.35-3.43 (4H, m), 3.51-3.58 (4H, m), 7.55 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  418  $[(M + H)^+, C1^{35}]$ , 420  $[(M + H)^+, C1^{37}]$ .

#### 参考例 1 4 9

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例 1 4 8 と同様に標題化合物を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.43 (9H, s), 3.35-3.43 (4H, m), 3.50-3.58 (4H, m), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  418  $[(M + H)^+, C1^{35}]$ , 420  $[(M + H)^+, C1^{37}]$ .

参考例 3 5 と同様に参考例 1 5 0 ~ 参考例 1 5 1 に示す化合物を合成した。

#### 参考例 1 5 0

1-[(5-クロロベンゾチアゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  3.23 (4H, br s), 3.56 (4H, br s), 7.78 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.39-8.43 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  318  $[(M + H)^+, C1^{35}]$ , 320  $[(M + H)^+, C1^{37}]$ .

#### 参考例 1 5 1

1-[(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  3.21-3.27 (4H, m), 3.52-3.57 (4H, m), 7.79 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.28 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.53 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  318  $[(M + H)^+, C1^{35}]$ , 320  $[(M + H)^+, C1^{37}]$ .

元素分析:  $C_{11}H_{12}ClN_3O_2S_2 \cdot 1.05HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 36.19; H, 3.88; Cl, 19.91; N, 11.51; S, 17.57.

分析値: C, 36.19; H, 4.10; Cl, 20.08; N, 11.50; S, 17.19.

参考例 1 と同様に参考例 1 5 2 ~ 参考例 1 5 5 に示す化合物を合成した。

参考例 1 5 2

1-[(5-クロロベンゾ[b]フラン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.20 (4H, br), 3.45 (4H, br), 7.62 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.76 (1H, s), 7.85 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.96 (1H, s), 9.41 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  301 [(M + H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 303 [(M + H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 42.51; H, 4.22; Cl, 20.91; N, 8.26; S, 9.46.

分析値: C, 42.38; H, 4.33; Cl, 20.92; N, 8.18; S, 9.58.

参考例 1 5 3

1-[(6-クロロベンゾ[b]フラン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.20 (4H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.42 (4H, t,  $J = 4.9$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.82 (1H, s), 7.89 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 9.18 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  301 [(M + H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 303 [(M + H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 41.63; H, 4.37; Cl, 20.48; N, 8.09; S, 9.26.

分析値: C, 41.54; H, 4.32; Cl, 20.49; N, 7.90; S, 9.07.

参考例 1 5 4

1-[(5-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.20-3.50 (8H, m), 7.64 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.12 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.23 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 9.22 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  317 [(M + H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 319 [(M + H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1.6 \text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 37.72; H, 4.54; Cl, 18.56; N, 7.33; S, 16.78.

分析値 : C, 37.56; H, 4.67; Cl, 18.72; N, 7.17; S, 16.56.

#### 参考例 1 5 5

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.20-3.38 (8H, m), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.16 (1H, s), 8.36 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 9.29 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  317 [(M + H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 319 [(M + H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

元素分析 :  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}_2 \cdot \text{HCl}$ として

計算値 : C, 40.80; H, 3.99; Cl, 20.07; N, 7.93; S, 18.15.

分析値 : C, 40.64; H, 4.04; Cl, 20.06; N, 7.90; S, 17.91.

#### 参考例 1 5 6

1-[(5-ブロモピリミジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 1 2 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.10-3.13 (2H, m), 3.22-3.25 (2H, m), 3.49-3.53 (2H, m), 3.90-3.94 (2H, m), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 7.91-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, br s), 8.82 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  495 [(M + H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$  and  $\text{Br}^{79}$ ], 497 [(M + H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$  and  $\text{Br}^{81}$ ,  $\text{Cl}^{37}$  and  $\text{Br}^{79}$ ], 499 [(M + H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$  and  $\text{Br}^{81}$ ].

#### 参考例 1 5 7

1-[(5-ブロモピリミジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロベンゾチオフェン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 1 2 と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.19-3.23 (2H, m), 3.29-3.33 (2H, m), 3.53-3.56 (2H, m), 3.93-3.97 (2H, m), 7.46 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 7.77 (1H, s), 7.83 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.84 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  501 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$  and  $\text{Br}^{79}$ ], 503 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$  and  $\text{Br}^{81}$ ,  $\text{Cl}^{37}$  and  $\text{Br}^{79}$ ], 505 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$  and  $\text{Br}^{81}$ ]

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrClN}_4\text{O}_3\text{S}_2$ として

計算値: C, 40.69; H, 2.81; N, 11.17; S, 12.78.

分析値: C, 40.90; H, 2.87; N, 10.92; S, 12.87.

#### 参考例 1 5 8

##### 1-ベンジル-4-*tert*-ブトキシカルボニルピペラジン

*tert*-ブチル1-ピペラジンカルボキシレート (2.50 g) をアセトニトリル (80 ml) に溶解し、氷冷下臭化ベンジル (1.59 ml) 及びトリエチルアミン (1.87 ml) を滴下し、室温にて90分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、蒸留水、ジクロロメタンを加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 20 ~ 1 : 5) で精製し、標題化合物 (3.12 g, 84%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.42 (4H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.51 (2H, s), 7.25-7.29 (1H, m), 7.30-7.33 (4H, m).

MS (EI)  $m/z$  276  $\text{M}^+$ .

#### 参考例 1 5 9

##### 1-ベンジルピペラジン 塩酸塩

1-ベンジル-4-*tert*-ブトキシカルボニルピペラジン (3.12 g) に飽和塩酸エタ

ノールを加え、室温で90分間攪拌し、溶媒を減圧留去及び乾燥して標題化合物 (2.73 g, 97%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.05-3.67 (9H, m), 4.38 (2H, br), 7.35-7.70 (5H, m), 9.61 (1H, br).

MS (EI)  $m/z$  176  $M^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 52.27; H, 7.34; Cl, 28.05; N, 11.27.

分析値: C, 52.04; H, 7.36; Cl, 27.89; N, 11.24.

#### 参考例 160

##### 1-ベンジル-4-スルファモイルピペラジン

クロロスルホニルイソシアナート (0.35 ml) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、氷冷下 *tert*-ブタノール (0.21 ml) を滴下し、30分間攪拌した。これを、氷冷下1-ベンジルピペラジン 2塩酸塩 (0.25 g) のジクロロメタン溶液 (ジクロロメタン 20 ml) に滴下したのち、トリエチルアミン (0.28 ml) を加えて氷冷下30分間攪拌し、更に室温で1時間攪拌した。蒸留水、ジクロロメタンを加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : ジクロロメタン = 1 : 50 ~ 1 : 25) で精製し、1-ベンジル-[4-(*N-tert*-ブトキシカルボニル)スルファモイル]ピペラジンを無色粉末として得た。これに飽和塩酸エタノールを加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧留去した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンを加え、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、標題化合物 (0.26 g, quant.) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.58 (4H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.22 (4H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.56 (2H, s), 4.33 (2H, br), 7.27-7.36 (5H, m).

MS (EI)  $m/z$  255  $M^+$ .

参考例 161

3,4-ビス(プロモメチル)-1-クロロベンゼン

1-クロロ-3,4-ジメチルベンゼン (20.0 ml) をアセトニトリル (500 ml) に溶解し、*N*-プロモスクシンイミド (53.0 g) とアゾイソブチロニトリル (1.20 g) を加え、1時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧留去して得られた残さにジクロロメタンを加え、析出物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) に付し、標題化合物 (41.5 g, 93%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.59 (2H, s), 4.61 (2H, s), 7.27-7.36 (3H, m).

MS (EI)  $m/z$  295  $M^+$ .

参考例 162

1-ベンジル-4-[(5-クロロイソインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-ベンジル-4-スルファモイルピペラジン (251 mg) をエタノール (5 ml) に溶解し、3,4-ビス(プロモメチル)-1-クロロベンゼン (293 mg) と炭酸カリウム (204 mg) を加え、3時間半加熱還流した。冷却後、析出物を濾去し、濾液を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン ~ エタノール : ジクロロメタン = 1 : 100) で精製し、標題化合物 (222 mg, 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.37-2.58 (4H, m), 3.24-3.41 (4H, m), 3.53 (2H, s), 4.64 (4H, m), 7.13-7.34 (8H, m).

MS (FAB)  $m/z$  392 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 394 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

参考例 163

## 1-[(5-クロロイソインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

1-ベンジル-4-[(5-クロロイソインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン (222 mg) の 1、2-ジクロロエタン溶液 (20 ml) に、氷冷下クロロギ酸 1-クロロエチル (81 mg) を加えて 15 分間攪拌し、更に 1 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧留去して得られた残さに乾燥メタノールを加え、1 時間加熱還流した。冷却後、減圧下溶媒留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (エタノール : ジクロロメタン = 1 : 50 ~ 1 : 10) で精製し、標題化合物 (120 mg, 70%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.96 (4H, t,  $J = 4.4$  Hz), 3.09-3.22 (1H, br), 3.30 (4H, t,  $J = 4.4$  Hz), 4.65 (4H, m), 7.14-7.35 (3H, m).

MS (FAB)  $m/z$  302 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 304 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

## 参考例 164

## 1-[(5-ブロモピリミジン-2-イル) カルボニル]-4-[(5-クロロイソインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例 12 と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.35 (2H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.44 (2H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.49 (2H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.91 (2H, t,  $J = 4.9$  Hz), 4.65-4.68 (4H, m), 7.17 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.23 (1H, s), 7.28 (1H, m), 8.88 (2H, s).

MS (EI)  $m/z$  486  $\text{M}^+$ .

## 参考例 165

## 2-(フラン-2-イル)-5-(ピリジン-4-イル) ピラジン

室温で 2-クロロ-5-(フラン-2-イル) ピラジン (N. Sato, *J. Heterocyclic Chem.*, 19, 407 (1982)) (1.00 g) と (ピリジン-4-イル) ボロン酸 (1.09 g) をジメトキシエタン (50 ml) とメタノール (50 ml) の混合溶媒に懸濁させ、この反応液に



テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0) (640 mg) とフッ化セシウム (5.55 g) を順次加えて16時間加熱還流した。冷却後濃縮し、ジクロロメタンと水を加えて有機層を分取した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、活性炭で処理し、セライト濾過した後、約5 mlまで濃縮し、石油エーテル (50 ml) を加えて析出してきた黄色結晶性粉末を濾取、乾燥して標題化合物 (716 mg, 58%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.62 (1H, dd,  $J = 3.4, 2.0$  Hz), 7.23 (1H, d,  $J = 3.4$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.94 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 8.77 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 9.03 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 9.07 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  224 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 参考例 166

##### 5-(ピリジン-4-イル)ピラジン-2-カルボン酸

室温で過マンガン酸カリウム (700 mg)、塩化 トリオクチルメチルアンモニウム (1滴) を水 (20 ml) とベンゼン (20 ml) の混合溶媒に溶解させ、2-(フラン-2-イル)-5-(ピリジン-4-イル)ピラジン (700 mg) を少しずつ加えて室温で17時間攪拌した。エタノールを加えて過剰の過マンガン酸カリウムを分解した後溶媒を留去し、得られた残さに水 (100 ml) を加えてセライト濾過し、濾液に1規定塩酸を加えてpH6にした。無色結晶が析出するまで溶媒を留去し、無色結晶を濾取乾燥して標題化合物 (491 mg, 79%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$  with one drop of TFA)  $\delta$  8.61 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 9.04 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 9.37 (1H, s), 9.66 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  202 ( $M + H$ ) $^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 57.64; H, 3.77; N, 20.16.

分析値: C, 57.77; H, 3.79; N, 20.33.

## 参考例 167

## 4-(3-メチルピリジン-4-イル)安息香酸

参考例 2 と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.41 (3H, s), 7.68 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.93 (1H, d,  $J$  = 5.9 Hz), 8.12 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 8.85 (1H, d,  $J$  = 5.9 Hz), 8.95 (1H, s).

## 参考例 168

## 4-アミジノ安息香酸 塩酸塩

4-シアノ安息香酸 (10 g) をエタノール (250 ml) に懸濁させ、氷冷下、塩酸ガスを4時間導入し、室温まで昇温し密栓して18時間放置した。減圧下で濃縮乾固し、得られた残さを再びエタノール (250 ml) に懸濁させ、氷冷下アンモニアガスを4時間導入して飽和させた。室温まで昇温した後、密栓して3日間放置した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに希塩酸を加えて酸性にして再び濃縮し、合成吸着剤クロマトグラフィー (ダイヤイオン® HP-20, 水 ~ 20% アセトニトリル - 水) にて精製した。得られた粗精製物を20% メタノール-ジクロロメタンに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (20% メタノール-ジクロロメタン) で精製し、得られた画分にエタノール性塩酸を加えて濃縮し、無色結晶性粉末を濾取乾燥して粗精製物の4-アミジノ安息香酸 エチル エステル 塩酸塩 (5.25g) を得た。

4-アミジノ安息香酸 エチル エステル 塩酸塩 (3.00 g) を室温で1規定塩酸 (100 ml) に溶解させ、2時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、析出してきた無色結晶性粉末を濾取し少量のテトラヒドロフランで洗浄して標題化合物 (2.69 g, 94%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.91 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 8.12 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 9.21 (2H, br s), 9.49 (2H, br s), 13.50 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  165 ( $M + H$ ) $^+$

元素分析:  $C_8H_8N_2O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 43.95; H, 5.07; Cl, 16.22; N, 12.81.

分析値: C, 44.08; H, 5.02; Cl, 16.00; N, 12.71.

#### 参考例 169

4-(4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル)安息香酸 エチル エステル 塩酸塩

4-シアノ安息香酸 塩酸塩 (5.00 g) をエタノール (250 ml) に懸濁させ、氷冷下、塩酸ガスを4時間吹き込んだ後、室温まで昇温し密栓して18時間放置した。減圧下で濃縮乾固し、得られた残さにジエチルエーテルを加えて無色結晶を濾取乾燥して4-[1-(エトキシ)イミノメチル]安息香酸 エチル エステル 塩酸塩 (5.80 g, 66%) を得た。

4-[1-(エトキシ)イミノメチル]安息香酸 エチル エステル 塩酸塩 (2.00 g) をエタノール (30 ml) に溶解し、氷冷下 エチレンジアミン (0.52 ml) を加えて室温まで昇温した後、一晚攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに希塩酸を加えて酸性にして再び濃縮し、合成吸着剤クロマトグラフィー(ダイヤイオン® HP-20, 水 ~ 50% アセトニトリル - 水) にて精製した。得られた画分にエタノール性塩酸を加えて濃縮し、テトラヒドロフランを加えて析出してきた無色結晶性粉末を濾取乾燥して標題化合物 (1.63g, 19%) を得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.35 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 4.02 (4H, s), 4.37 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz), 8.17 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.21 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 11.08 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  219 ( $M + H$ ) $^+$

元素分析:  $C_{12}H_{14}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0.2H_2O$ として

計算値: C, 55.80; H, 6.01; Cl, 13.72; N, 10.84.

分析値: C, 55.81; H, 5.99; Cl, 13.93; N, 11.00.

## 参考例 170

## 4-(4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル)安息香酸 塩酸塩

参考例 8 と同様に、4-(4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル)安息香酸 エチル エステルを原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4.03 (4H, s), 8.15 (4H, s), 10.99 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  191 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$

元素分析:  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 48.38; H, 5.44; Cl, 14.28; N, 11.28.

分析値: C, 48.37; H, 5.29; Cl, 14.64; N, 11.12.

## 参考例 171

## 4-(4-メチルフェニル)ピリジン

参考例 2 と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.42 (3H, s), 7.30 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.51 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 7.55 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.64 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz).

## 参考例 172

## 2-アミノ-4-(4-メチルフェニル)ピリジン

アルゴン下、4-(4-メチルフェニル)ピリジン (2.74 g) を *N,N*-ジメチルアニリン (10 ml) に溶解し、室温で ナトリウム アミド (1.40 g) を加えた。110℃ で2日間攪拌したのち室温まで冷却し、水を加えて析出してきた茶色粉末を濾取した。このものをさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: トルエン = 1 : 1) で精製した。得られた画分を濃縮した後、ヘキサンを加えて析出した粉末を濾取乾燥して標題化合物 (1.40 g, 47%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.40 (3H, s), 4.45 (2H, br s), 6.69 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 6.88 (1H, dd,  $J = 5.4, 1.5$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.49 (2H, d,  $J =$

8.3 Hz), 8.11 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  185 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

### 参考例 173

#### 2-ジアセチルアミノ-4-(4-メチルフェニル)ピリジン

2-アミノ-4-(4-メチルフェニル)ピリジン (1.27 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、氷冷下、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (1.80 ml) および塩化アセチル (735  $\mu$ l) を順次滴下した。室温まで昇温し、再び *N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (0.90 ml) および塩化アセチル (800  $\mu$ l) を加えて18時間攪拌した。メタノールを加えたのち、溶媒を減圧留去して得られた残さに希塩酸と酢酸エチルを加えて有機層分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾液を濃縮した。残さをメタノールに溶解し、水を加えて析出してきた結晶を濾取乾燥して標題化合物 (1.39 g, 75%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.33 (6H, s), 2.42 (3H, s), 7.31 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.43 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.53-7.59 (3H, m), 8.61 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  269 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

元素分析: C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>として

計算値: C, 71.62; H, 6.01; N, 10.44.

分析値: C, 71.28; H, 5.98; N, 10.19.

### 参考例 174

#### 4-(2-アセチルアミノピリジン-4-イル)安息香酸

水 (4 ml) に無水硫酸マグネシウム (161 mg) を溶解し、2-ジアセチルアミノ-4-(4-メチルフェニル)ピリジン (108 mg) を懸濁させ、過マンガン酸カリウム (223 mg) を加えて2時間加熱還流した。二酸化マンガンを濾去後、濾液に希塩酸とジクロロメタンを加えて水層を分取し、20 ml位まで濃縮して析出してきた結

晶を濾取乾燥して標題化合物 (64 mg, 62%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.19 (3H, s), 7.58 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz), 7.87 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.04 (1H, s), 8.11 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.33 (1H, s), 8.43 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz), 11.23 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  257 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$

#### 参考例 175

4-(2-アミノピリジン-4-イル)安息香酸 メチル エステル

参考例 9 と同様の反応により、4-(2-アセチルアミノピリジン-4-イル)安息香酸を原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.95 (3H, s), 4.53 (2H, br s), 6.72 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 6.90 (1H, dd,  $J = 5.4, 1.5$  Hz), 7.65 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.12 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  229 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$

元素分析:  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ として

計算値: C, 68.41; H, 5.30; N, 12.27.

分析値: C, 68.30; H, 5.27; N, 12.36.

#### 参考例 176

4-[2-(*N*-tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-4-イル]安息香酸 メチル エステル

参考例 10 と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.50 (9H, s), 3.89 (3H, s), 7.38 (1H, dd,  $J = 5.4, 1.5$  Hz), 7.86 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.10 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 9.89 (1H, br s).

## 参考例 177

4-[2-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-4-イル)安息香酸

参考例 11 と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.49 (9H, s), 7.38 (1H, dd,  $J = 5.4, 1.0$  Hz), 7.83 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.07 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J = 1.0$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 9.93 (1H, br s), 13.07 (1H, br s).

## 参考例 178

1-[4-(2-アジドメチルピリジン-4-イル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(2-ヒドロキシメチルピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン (300 mg) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (301 mg) および四臭化炭素 (572 mg) を加えて室温で5分間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンを加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、*N,N*-ジメチルホルムアミド (10 ml) を加えてジクロロメタンのみを留去した。このブロム体を含む *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液にアジ化ナトリウム (215 mg) を加えて外温約100℃にて90分間攪拌した。溶媒を減圧留去してジクロロメタンと水を加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン ~ 2% メタノール-ジクロロメタン) で精製して標題化合物 (159 mg, 51%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.16 (4H, br), 3.30-4.10 (4H, br), 4.57 (2H, s), 7.40-7.45 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.8$  and  $2.0$  Hz), 7.64 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J = 8.3$  and  $1.5$  Hz), 7.90-7.96 (3H, m), 8.31 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.65 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  547 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 549 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

## 参考例 179

4-(2-メチルピリジン-4-イル)安息香酸 メチル エステル 塩酸塩

4-(2-メチルピリジン-4-イル)安息香酸 塩酸塩 (5.00 g) をメタノール (100 ml) に溶解し、塩化チオニル (1.73 ml) を滴下し、3.5時間加熱還流した。溶媒を留去して析出したうす茶色の結晶を酢酸エチルで洗浄して、標題化合物(4.70 g, 89%)を得た。

## 参考例 180

4-(2-ブロモメチルピリジン-4-イル)安息香酸 メチル エステル

4-(2-メチルピリジン-4-イル)安息香酸 メチル エステル 塩酸塩 (100 mg) を四塩化炭素と炭酸水素ナトリウム水溶液の混合溶液に溶解し、有機層を分取して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物を濾去後、濾液に *N*-プロモこはく酸イミド (68 mg)、2,2'-アゾイソブチロニトリル (6 mg) を加えて1時間加熱還流した。ジクロロメタンで希釈し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製して標題化合物 (41 mg, 35%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.96 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.46 (1H, dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.16 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.69 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz).

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ として

計算値: C, 54.92; H, 3.95; Br, 26.10; N, 4.58.

分析値: C, 54.95; H, 3.96; Br, 25.85; N, 4.33.

## 参考例 181

4-(2-シアノメチルピリジン-4-イル)安息香酸 メチル エステル



参考例 5 6 と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.97 (3H, s), 4.03 (2H, s), 7.51 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 7.67 (1H, s), 7.71 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.17 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz).

元素分析:  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ として

計算値: C, 71.42; H, 4.79; N, 11.10.

分析値: C, 71.13; H, 4.82; N, 11.05.

#### 参考例 1 8 2

4-[2-(2-アミノエチル)ピリジン-4-イル]安息香酸 メチル エステル 2 塩酸塩

4-(2-シアノメチルピリジン-4-イル)安息香酸 メチル エステル (190 mg) をメタノール (5 ml) に溶解し、10% パラジウム-炭素 (190 mg)、濃塩酸 (5滴) を加えて室温にて24時間常圧接触還元を行った。触媒を濾去後濾液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加えて析出した淡黄色結晶を濾取、乾燥して標題化合物 (141 mg, 57%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.21-3.39 (4H, m), 3.90 (3H, s), 7.90-8.18 (8H, m), 8.76 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  257 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### 参考例 1 8 3

4-[2-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]ピリジン-4-イル]安息香酸  
メチル エステル

参考例 1 0 と同様に、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (9H, s), 3.07 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 3.60 (2H, q,  $J = 6.4$  Hz), 3.96 (3H, s), 5.14 (1H, br s), 7.39 (1H, dd,  $J = 5.4$  and 1.5 Hz), 7.41 (1H, br s), 7.70 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.15 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.62

(1H, d,  $J = 5.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  357 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

#### 参考例 184

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン

室温で 2-メトキシカルボニルピラジン (1.00 g) をメタノールに溶解させ 10% パラジウム-炭素 (100 mg) を加えて 2 時間常圧接触還元を行った。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% メタノール-ジクロロメタン) で精製して 6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン (880 mg, 86%) を黄色油状物質として得た。

得られた 6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン (440 mg) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (594  $\mu$ l)、塩化 6-(クロロナフタレン-2-イル)スルホニル (810 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾液を濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% メタノール-ジクロロメタン) で精製して標題化合物 (279 mg, 25%) を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.32 (4H, s), 3.71 (3H, s), 4.68 (1H, br s), 7.43 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.86-7.94 (3H, m), 8.19 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.54 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  367 [ $(M + H)^+$ , C1<sup>35</sup>], 369 [ $(M + H)^+$ , C1<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S として

計算値: C, 52.39; H, 4.12; N, 7.64.

分析値: C, 52.31; H, 4.21; N, 7.55.

## 参考例 185

1-(4-プロモベンゾイル)-6-メトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン

参考例 184 と同様に、6-メトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジンを得た後に塩化 4-プロモベンゾイルと反応させて、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.20-3.70 (7H, m), 4.71 (1H, br s), 7.16 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz), 7.48 (4H, s).

MS (FAB)  $m/z$  325  $[(M + H)^+, \text{Br}^{79}]$ , 327  $[(M + H)^+, \text{Br}^{81}]$ .

## 参考例 186

4-(4-プロモベンゾイル)-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-5-メトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン

実施例 A-165 と同様に、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.40-3.90 (7H, m), 7.33 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.48 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.60-7.66 (2H, m), 7.79 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.92-7.99 (3H, m), 8.43 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  549  $[(M + H)^+, \text{Br}^{79}]$ , 551  $[(M + H)^+, \text{Br}^{81}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{BrClN}_2\text{O}_5\text{S}$  として

計算値: C, 50.24; H, 3.30; N, 5.10; S, 5.83.

分析値: C, 50.34; H, 3.37; N, 5.05; S, 5.81.

## 参考例 187

4-[3-(アミノメチル)フェニル]安息香酸 塩酸塩

参考例 2 と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4.11 (2H, s), 7.49-7.58 (2H, m), 7.76 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.83 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.92 (1H, br s), 8.05 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz).

## 参考例 188

4-[3-[(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]フェニル]安息香酸

参考例 10 と同様の反応により、標題化合物を得た

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 4.41 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 4.94 (1H, br s), 7.28-7.37 (1H, m), 7.44 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 7.68 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.10-8.23 (2H, m).

## 参考例 189

2,5-ジヒドロ-5-オキソ-3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボン酸  
エチル エステル

4-ピリジンカルボキシアミドラゾン (1.48 g) をエタノール (20 ml) に溶解し、ケトマロン酸 ジエチル エステル (1.65 ml) を室温にて滴下後13時間攪拌した。さらに4時間加熱還流後、室温まで冷却して析出した黄色の結晶を濾取、乾燥して標題化合物 (1.50 g, 56%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.31 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 4.36 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz), 7.98 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz), 8.86 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  247 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 52.88; H, 4.20; N, 22.43.

分析値: C, 52.78; H, 4.36; N, 22.66.

## 参考例 190

2,5-ジヒドロ-5-オキソ-3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボン酸

参考例 11 と同様に、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$  (トリフルオロ酢酸少量含有))  $\delta$  8.31 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 8.86 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  218 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

元素分析:  $C_9H_6N_4O_3 \cdot 0.2H_2O$ として

計算値: C, 48.74; H, 2.91; N, 25.26.

分析値: C, 48.58; H, 2.87; N, 25.21.

#### 参考例 191

##### 2, 6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-1, 4-ジベンジルピペラジン

シールドチューブ中で ビス(3-メトキシカルボニル-2-プロピレニル)ベンジルアミン (104 mg)、およびベンジルアミン (60.0  $\mu$ l) をメタノール (5 ml) に溶解し、封管して外温約100~110℃で63時間加熱攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、標題化合物 (123 mg, 88%) を黄色油状物として得た。  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.25-2.60 (8H, each m), 3.15-3.85 (12H, m), 7.15-7.30 (10H, m).

MS (FAB)  $m/z$  411 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### 参考例 192

*cis*-2, 6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンと

*trans*-2, 6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

2, 6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-1, 4-ジベンジルピペラジン (1.33 g) をメタノール (70 ml)、塩酸 (570  $\mu$ l) に溶解し、水酸化パラジウム (149 mg) を加えて、室温にて4時間接触還元を行った。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去して得られた残さにジクロロメタン (70 ml)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (2.70 ml) を加えて溶解し、塩化 (6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル (495

mg) を加えて、氷冷下3時間攪拌した。さらに、塩化 (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル (200 mg)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (180  $\mu$ l) を加えて、外温約0℃から徐々に室温まで昇温しながら12.5時間攪拌した。反応が終了していないので、さらに塩化 (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル (101 mg)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (90  $\mu$ l) を加えて外温約0℃から徐々に室温まで昇温しながら4.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% メタノール-ジクロロメタン、*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) で精製し、標題化合物のシス体 (226 mg, 15%) およびトランス体 (1.07 g, 73%) をそれぞれ淡黄色アモルファスパウダーとして得た。

*cis*-2, 6-ビス (メトキシカルボニルメチル) -4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.00-2.10 (2H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.35-2.45 (2H, m), 2.85 (1H, br), 3.20-3.30 (2H, m), 3.69 (6H, s), 3.70-3.80 (2H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.85-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, s).

*trans*-2, 6-ビス (メトキシカルボニルメチル) -4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.40-2.60 (5H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.69 (6H, s), 7.50-7.60 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.85-7.95 (3H, m), 8.29 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  455 [(M + H) $^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 457 [(M + H) $^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

### 参考例 193

*trans*-2, 6-ビス (メトキシカルボニルメチル) -1-(4-プロモベンゾイル) -4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

*trans*-2, 6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン (79.7 mg) をジクロロメタン (8 ml) に溶解し、氷冷下、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (68.0  $\mu$ l)、塩化 4-ブロモベンゾイル (51.0 mg) のジクロロメタン溶液 (ジクロロメタン 2 ml) を加え、室温で5.5時間攪拌した。水を加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、標題化合物 (113 mg, 98%) を淡黄色アモルファスパウダーとして得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.80-2.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.63 (6H, s), 4.20-4.30 (2H, m), 7.23 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.50 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.55-7.65 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.90-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  637  $[(M+H)^+, \text{Br}^{79}, \text{Cl}^{35}]$ , 639  $[(M+H)^+, \text{Br}^{79}, \text{Cl}^{37} \text{ and } \text{Br}^{81}, \text{Cl}^{35}]$ , 641  $[(M+H)^+, \text{Br}^{81}, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 参考例 194

*cis*-2, 6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-1-(4-ブロモベンゾイル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 193 と同様に、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.40-2.75 (4H, m), 2.80-3.20 (2H, m), 3.55-4.00 (2H, m), 3.68 (6H, s), 4.20-4.40 (1H, m), 5.00-5.20 (1H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 7.45-7.55 (2H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.90-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  637  $[(M+H)^+, \text{Br}^{79}, \text{Cl}^{35}]$ , 639  $[(M+H)^+, \text{Br}^{79}, \text{Cl}^{37} \text{ and } \text{Br}^{81}, \text{Cl}^{35}]$ , 641  $[(M+H)^+, \text{Br}^{81}, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 参考例 195

*trans*-2, 6-ビス(カルバモイルメチル)-1-(4-ブromoベンゾイル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

実施例A-35と同様に、*trans*-2, 6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-1-(4-ブromoベンゾイル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.5-2.65 (2H, m), 3.10-3.30 (4H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 6.34 (2H, broad s), 6.59 (2H, broad s), 7.14 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.31 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.50-7.60 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 7.85-7.95 (3H, m), 8.26 (1H, s).

#### 参考例196

(2-メチルピリジン-4-イル)トリブチルスズ

アルゴン下、ジエチルエーテル (100 ml) を $-70^\circ\text{C}$ まで冷却し、*n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.52M, 14.5 ml) を滴下した。この反応液に4-ブromo-2-メチルピリジンのフリー体を含むジエチルエーテル溶液 (100 ml) を15分かけて滴下し、さらに、塩化トリブチルスズ (5.40 ml) を含むテトラヒドロフラン (10 ml) をゆっくり滴下した。 $-70^\circ\text{C}$ で30分間攪拌した後、室温まで昇温して1.5時間攪拌した。水およびアンモニア水を加えて、ジエチルエーテルで分配した。油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾液を濃縮しシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 29 : 1  $\rightarrow$  19 : 1) で精製して標題化合物 (3.63 g、無色油状物質) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (9H, t,  $J = 7.3$  Hz), 0.99-1.17 (6H, m), 1.22-1.41 (6H, m), 1.50-1.65 (6H, m), 2.52 (3H, s), 7.05-7.21 (1H, m), 7.22 (1H, s), 7.34-8.40 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  382  $[(M + H)^+, \text{Sn}^{118}]$ , 384  $[(M + H)^+, \text{Sn}^{120}]$ .

4-ブromo-2-メチルピリジンのフリー体の調整



4-ブロモ-2-メチルピリジン 塩酸塩 (4.17 g) を炭酸水素ナトリウム水溶液とジエチルエーテルで分配し、油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、さらにベンゼンを加えて濃縮した。このものをジエチルエーテル (100 ml) に溶解させジエチルエーテル溶液として保存した。

#### 参考例 197

##### (3-フルオロピリジン-4-イル) トリブチルスズ

アルゴン下、ジイソプロピルアミン (7.03 ml) を含むテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を内温 -20℃ まで冷却し、*n*-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (1.52M, 32.9 ml) を滴下した。0℃ で1時間攪拌した後、-70℃ まで冷却し3-フルオロピリジン (4.30 ml) を含むテトラヒドロフラン (25 ml) を30分かけて滴下した。-70℃ で5時間攪拌した後、塩化トリブチルスズ (13.5 ml) を含むテトラヒドロフラン (25 ml) をゆっくり滴下し、そのまま2.5時間攪拌した。室温まで昇温してジエチルエーテルおよび水で分配した。油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾液を濃縮、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=19:1) で精製して標題化合物 (無色油状物質、18.17 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (9H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.06-1.27 (6H, m), 1.28-1.40 (6H, m), 1.43-1.70 (6H, m), 7.25-7.42 (1H, m), 8.30-8.40 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  386 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Sn}^{118}$ ], 388 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Sn}^{120}$ ].

参考例 196 と同様に参考例 198 ~ 参考例 199 に示す化合物を合成した。

#### 参考例 198

##### (2,6-ジメチルピリジン-4-イル) トリブチルスズ

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (9H, t,  $J = 7.3$  Hz), 0.95-1.15 (6H, m), 1.26-1.38 (6H, m), 1.43-1.65 (6H, m), 2.49 (6H, s), 6.97-7.07 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  396 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Sn}^{118}$ ], 398 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Sn}^{120}$ ].

## 参考例 199

2,5-ジメチルピリジン-4-イル)トリブチルスズ

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (9H, t,  $J = 7.3$  Hz), 0.95-1.20 (6H, m), 1.21-1.40 (6H, m), 1.41-1.65 (6H, m), 2.30 (3H, s), 2.48 (3H, s), 7.13 (1H, s), 8.24 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  396  $[(M + H)^+, \text{Sn}^{118}]$ , 398  $[(M + H)^+, \text{Sn}^{120}]$ .

## 参考例 200

2,3-ジメチルピリジン *N*-オキシド

2,3-ジメチルピリジン (9.50 g) を塩化メチレン (200 ml) に溶解させ、0度まで冷却した。この反応液にメタククロ過安息香酸 (21.9 g) を加えて室温まで昇温し3日間攪拌した。亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで分配した (200 ml)。油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を濃縮しシリカゲルクロマトグラフィー (5% メタノール-塩化メチレン) で精製した。残さに石油エーテルを加えて析出した無色粉末を濾取乾燥して標題化合物 (5.47 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.35 (3H, s), 2.51 (3H, s), 7.00-7.08 (2H, m), 8.17 (1H, d,  $J = 6.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  124  $(M + H)^+$ .

## 参考例 201

2,3-ジメチル-4-ニトロピリジン *N*-オキシド

2,3-ジメチルピリジン *N*-オキシド (3.73 g) を0度で濃硫酸 (10 ml) および発煙硝酸 (10 ml) の混合溶媒に溶解させ、75度で1.5時間、100度で15分間攪拌した。反応液を氷水に放出し水酸化ナトリウム水溶液で中和した。塩化メチレンで分配し、油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を濃縮した。残さに塩化メチレン (1

m1) およびジエチルエーテル (100 ml) 加え、析出している淡黄色粉末を濾取、乾燥して標題化合物 (3.31 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.57 (3H, s), 2.58 (3H, s), 7.71 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  169 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

#### 参考例 202

##### 4-ブromo-2,3-ジメチルピリジン

2,3-ジメチル-4-ニトロピリジン *N*-オキシド (3.00 g) を 0 度まで冷却し、この反応液に臭化アセチル (18.0 ml) を加えて 50 度で 20 分間攪拌した。さらに 75 度で 15 分間攪拌し、反応液を氷水に放出し炭酸アンモニウム水溶液で中和した。塩化メチレンで分配し、油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾液を濃縮し 4-ブromo-2,3-ジメチルピリジン *N*-オキシドの粗精製物を得た。

このものをクロロホルム (50 ml) に溶解させ 0 度まで冷却し、三臭化リン (5.16 ml) を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応液を氷水に放出し炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。塩化メチレンで分配し油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾液を濃縮しシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=19:

1) で精製して標題化合物 (1.90 g, 57%、淡黄色油状物質) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.40 (3H, s), 2.59 (3H, s), 7.34 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz).

MS (EI)  $m/z$  185 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{Br}^{79}$ ), 187 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{Br}^{81}$ ).

#### 参考例 203

##### (2,3-ジメチルピリジン-4-イル) トリブチルスズ

参考例 196 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (9H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.01-1.18 (6H, m), 1.27-1.37 (6H,

m), 1.41-1.61 (6H, m), 2.31 (3H, s), 2.50 (3H, s), 7.07-7.20 (1H, m), 8.19-8.24 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  396 [(M + H)<sup>+</sup>, Sn<sup>118</sup>], 398 [(M + H)<sup>+</sup>, Sn<sup>120</sup>].

#### 参考例 204

##### 3,5-ジメチルピリジン *N*-オキシド

参考例 200 と同様に標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.28 (6H, s), 6.93 (1H, s), 7.92 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  124 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 参考例 205

##### 3,5-ジメチル-4-ニトロピリジン *N*-オキシド

参考例 201 と同様に標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.32 (6H, s), 7.99 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  169 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 参考例 206

##### 4-ブロモ-3,5-ジメチルピリジン

参考例 202 と同様に標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.38 (6H, s), 8.23 (2H, s).

MS (EI)  $m/z$  185 (M<sup>+</sup>, Br<sup>79</sup>), 187 (M<sup>+</sup>, Br<sup>81</sup>).

参考例 196 と同様に参考例 207 ~ 参考例 211 に示す化合物を合成した。

#### 参考例 207

##### (3,5-ジメチルピリジン-4-イル)トリブチルスズ

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (9H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.04-1.21 (6H, m), 1.28-1.37 (6H,

m), 1.41-1.59 (6H, m), 2.34 (6H, s), 8.13-8.18 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  396 [(M + H)<sup>+</sup>, Sn<sup>118</sup>], 398 [(M + H)<sup>+</sup>, Sn<sup>120</sup>].

#### 参考例 208

(6-メチルピリジン-2-イル)トリブチルスズ

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.88 (9H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.01-1.18 (6H, m), 1.26-1.37 (6H, m), 1.43-1.63 (6H, m), 2.54 (3H, s), 6.95 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.36 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  382 [(M + H)<sup>+</sup>, Sn<sup>118</sup>], 384 [(M + H)<sup>+</sup>, Sn<sup>120</sup>].

#### 参考例 209

(3-メチルピリジン-4-イル)トリブチルスズ

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.89 (9H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.02-1.20 (6H, m), 1.27-1.37 (6H, m), 1.42-1.62 (6H, m), 2.35 (3H, s), 7.22-7.34 (1H, m), 8.28-8.38 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  382 [(M + H)<sup>+</sup>, Sn<sup>118</sup>], 384 [(M + H)<sup>+</sup>, Sn<sup>120</sup>].

#### 参考例 210

(5-メチルピリジン-2-イル)スズトリブチル

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.88 (9H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.02-1.19 (6H, m), 1.27-1.37 (6H, m), 1.43-1.61 (6H, m), 2.29 (3H, s), 7.27-7.33 (2H, m), 7.59 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  382 [(M + H)<sup>+</sup>, Sn<sup>118</sup>], 384 [(M + H)<sup>+</sup>, Sn<sup>120</sup>].

#### 参考例 211

(3-メチルピリジン-2-イル)トリブチルスズ

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.87 (9H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.05-1.23 (6H, m), 1.27-1.38 (6H, m), 1.46-1.60 (6H, m), 2.36 (3H, s), 7.02 (1H, dd,  $J = 7.8$  and  $4.9$  Hz), 7.33

(1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.54 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  382 [(M + H)<sup>+</sup>, Sn<sup>118</sup>], 384 [(M + H)<sup>+</sup>, Sn<sup>120</sup>].

#### 参考例 2 1 2

1-[ (6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-オン  
ピペリジン-4-オン (一塩酸一水和物, 1.54 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に懸濁させ、ジイソプロピルエチルアミン (3.48 ml) 、塩化 6-クロロベンゾ[*b*]チオフェン-2-スルホニル (2.68 g) を加え、室温で3日間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え、一規定塩酸で洗浄した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル: 塩化メチレン= 3 : 1) で精製し、ヘキサンで洗浄して標題化合物 (無色プリズム晶, 1.92 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.59 (4H, d,  $J = 6.4$  Hz), 3.55 (4H, d,  $J = 6.4$  Hz), 7.45 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.80-7.84 (2H, m), 7.87 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  330 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 332 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

#### 参考例 2 1 3

4-(4-ブロモベンジリデン)-1-[ (6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン

4-ブロモベンジル トリフェニルホスホニウムブロミド (512 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) およびエタノール (10 ml) の混合溶媒に溶解させた。この反応液を0度まで冷却し、水素化ナトリウム (60%油性, 40 mg) および 1-[ (6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-イル) スルホニル] ピペリジン-4-オン (297 mg) を順次加えて室温で16時間、50度で9時間攪拌した。飽和食塩水および酢酸エチルを加えて分配し、油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を濃縮しシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル= 4 : 1) で精製して標題化合物 (無

色粉末、133 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.48 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 2.57 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 3.16 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 3.28 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 6.25 (1H, s), 6.97 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.40-7.45 (3H, m), 7.73 (1H, s), 7.79 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz).

#### 参考例 2 1 4

##### 6-プロモベンゾ[b]チオフェン

6-プロモベンゾチオフェン-2-カルボン酸 (14 g) と銅粉末 (874 mg) をキノリン (45 ml) に加え、油温  $220^\circ\text{C}$  で 2 時間加熱攪拌した。放冷後エーテルを加え、銅粉末をろ去した。濾液を 1 規定塩酸水溶液で洗浄し、次に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。最後に飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) で精製し、淡黄色固体として標題化合物 (5.56 g) を得た。また、原料 (3.15 g) を回収した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 7.46 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

MS (EI)  $m/z$  214 [ $\text{M}^+$ ,  $^{81}\text{Br}$ ], 212 [ $\text{M}^+$ ,  $^{79}\text{Br}$ ].

#### 参考例 2 1 5

##### 6-トリメチルシリルエチニルベンゾ[b]チオフェン

6-プロモベンゾ[b]チオフェン (2.13 g) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶かし、トリフェニルホスフィン (787 mg)、トリエチルアミン (40 ml)、N, N-ジメチルホルムアミド (15 ml)、トリメチルシリルアセチレン (1.47 g)、酢酸パラジウム (225 mg) を加え、5 時間還流した。放冷後、塩化メチレン (150 ml) で

希釈し、水（2回）、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンのみ）で精製し、標題化合物（1.38 g）を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.27 (9H, s), 7.30 (1H, d,  $J = 5.7$  Hz), 7.44 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.0$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J = 5.7$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.00 (1H, s).

MS (EI)  $m/z$  230  $M^+$ .

#### 参考例 216

塩化 6-トリメチルシリルエチニルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニル

6-トリメチルシリルエチニルベンゾ[b]チオフェン（408 mg）を乾燥ジエチルエーテル（10 ml）に溶解させた。 $-78^\circ\text{C}$ に冷却し、*tert*-ブチルリチウム（1.54 モル *n*-ペンタン溶液、1.15 ml）を滴下し、30分かけて $0^\circ\text{C}$ まで昇温して、さらに1時間攪拌した。ここで再び溶液を $-78^\circ\text{C}$ に冷却し、亜硫酸ガスを導入した。1時間かけて室温まで昇温後、1時間攪拌した。溶解している未反応の亜硫酸ガスを充分揮発させた後、溶媒を減圧下で留去した。ヘキサン（20 ml）を加え、不溶の沈殿をろ取し、ヘキサンので洗った。これを塩化メチレン（10 ml）に溶かし $0^\circ\text{C}$ に冷却した後、*N*-クロロこはく酸イミド（248 mg）を加え30分攪拌し、室温まで昇温してさらに1時間攪拌した。水を加えて分液後、水層を塩化メチレン（10 ml で5回）で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、淡黄色固体として標題化合物（498 mg）を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.28 (9H, s), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.02 (1H, s), 8.10 (1H, s).

MS (EI)  $m/z$  328  $M^+$ .



## 参考例 2 1 7

1-[(6-トリメチルシリルエチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル-3]-(N-メチルカルバモイル)ピペラジン

1, 4-ジベンジル-2-(N-メチルカルバモイル)ピペラジン (437mg) をメタノール (15 ml) に溶かし、水酸化パラジウム (22 mg)、濃塩酸 (0.22 ml) を加え、水素ガスを導入して (1気圧)、室温で1時間攪拌した。トリエチルアミン (0.9 ml) を加えた後、パラジウムを濾去し、減圧下溶媒を留去した。残渣を塩化メチレンに溶かし、トリエチルアミン (0.5 ml) を加え、塩化 6-トリメチルシリルエチニルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニル (399 mg) を氷冷下にて加え、室温に戻してから20時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し (2回)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン=1:19) で精製した。淡黄色の固体として標題化合物 (462 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.28 (9H, s), 1.52 (1H, br s), 2.57-2.66 (2H, m), 2.80, 2.79 (total 3H, each s), 2.97 (1H, dt,  $J = 3.3, 11.5$  Hz), 3.09 (1H, dt,  $J = 13.2, 3.1$  Hz), 3.51 (1H, dd,  $J = 9.8, 3.4$  Hz), 3.59 (1H, dd,  $J = 11.7, 0.98$  Hz), 3.92 (1H, dd,  $J = 11.7, 2.4$  Hz), 6.56-6.57 (1H, m), 7.52 (1H, dd,  $J = 8.3, 0.98$  Hz), 7.77 (1H, s), 7.82 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.97 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  436 ( $M + H$ ) $^+$ .

## 参考例 2 1 8

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-ブロモピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

参考例 3 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (9H, s), 3.35-3.37 (2H, m), 3.45-3.48 (2H, m), 3.54-3.57 (2H, m), 3.77-3.79 (2H, m), 8.87 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  373  $[(M + H)^+, ^{81}\text{Br}]$ , 371  $[(M + H)^+, ^{79}\text{Br}]$ .

#### 参考例 2 1 9

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[[5-(4-ピリジル)-ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

ジメトキシエタン (60 ml) とメタノール (120 ml) の混合溶媒に、1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-ブロモピリミジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン (2.97 g)、(ピリジン-4-イル)ボロン酸 (1.48 g)、フッ化セシウム (4.25 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (924 mg) を加え、アルゴン置換した後、19時間還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトフラフィー (サイズD、メタノール：塩化メチレン=1 : 9) で精製し、無色固体として標題化合物 (1.31 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 3.40-3.44 (2H, m), 3.48-3.52 (2H, m), 3.59 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 3.84 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 7.54 (2H, dd,  $J = 4.4, 2.0$  Hz), 8.81 (2H, dd,  $J = 4.4, 2.0$  Hz), 9.07 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  369  $\text{M}^+$ .

#### 参考例 2 2 0

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-(メトキシカルボニルメチル)ピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-3-(3-メトキシカルボニルメチル)ピペラジン (5.03 g) のエタノール溶液 (50 ml) に飽和塩酸エタノール溶液 (20 ml) を加え、30分間攪拌した。減圧下溶媒留去した後、塩化メチレン溶液 (200 ml) とした。これに室温で、塩化 5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニル (7.64 g)、およびトリエチルアミン (9.5 ml) を加え、室温で4時間攪拌した。蒸留水、塩化メチレンを加え、水層を3回抽出し、合わせた有機層を無

水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン＝1：50）に付すことにより、標題化合物（4.97 g）を無色油状物質として得た。

MS (FAB)  $m/z$  512 [ (M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup> ], 514 [ (M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup> ].

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.15-2.30 (1H, br), 2.34-2.49 (2H, m), 2.72-2.76 (1H, m), 2.90-3.22 (3H, m), 3.17-3.25 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.71-3.77 (2H, m), 7.39-7.47 (4H, m), 7.52-7.58 (2H, m), 8.02 (2H, d,  $J$  = 7.8 Hz), 8.23 (1H, d,  $J$  = 9.3 Hz).

#### 参考例 2 2 1

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-(メトキシカルボニルメチル)ピペラジン

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-(メトキシカルボニルメチル)ピペラジン (2.00 g) のエタノール溶液 (250 ml) に、室温でジ-*tert*-ブチルジカルボナート (3.91 g) を加え17時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮してジエチルエーテルを加え、析出した結晶をろ取し、ジエチルエーテルにより洗浄した後、減圧乾燥することにより、標題化合物 (2.01 g) を無色の結晶として得た。

MS (FAB)  $m/z$  612 [ (M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup> ], 614 [ (M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup> ].

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.45 (9H, s), 2.45-2.54 (1H, m), 2.74-2.86 (1H, m), 2.92-3.03 (1H, m), 3.07-3.27 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.67-3.77 (2H, m), 3.94-4.06 (2H, m), 4.52-4.67 (1H, m), 7.38-7.49 (4H, m), 7.57-7.60 (2H, m), 8.03 (2H, d,  $J$  = 6.8 Hz), 8.23 (1H, d,  $J$  = 9.3 Hz).

#### 参考例 2 2 2

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-

[[ (モルホリン-4-イル) ] カルボニル] メチル] ピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル]-2-(メトキシカルボニルメチル) ピペラジン (1.0 g) の 1,4-ジオキサン溶液 (100 ml) に、室温で 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.9 ml) を加え、80 °C に加熱し 6 時間攪拌した。氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応溶液を中性とした後、蒸留水を加え、塩化メチレンで水層を 4 回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を減圧乾燥後、塩化メチレン溶液 (150 ml) とした。これに室温で 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.24 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (0.41 g)、モルホリン (0.16 g)、および *N*-メチルモルホリン (0.41 g) を加え、室温で 12 時間攪拌した。蒸留水を加え、塩化メチレンで水層を 3 回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で 4 回洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 50) に付することにより、標題化合物 (0.71 g) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.41 (9H, s), 2.23-2.30 (3H, m), 3.34-3.84 (12H, m), 3.91-4.12 (1H, m), 4.49-4.64 (1H, m), 6.98 (1H, s), 7.27-7.33 (1H, m), 7.37 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.66 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  527 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 529 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

### 参考例 223

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(カルバモイルメチル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル]-2-(メトキシカルボニルメチル) ピペラジン (800 mg) の 1,4-ジオキサン溶液 (100 ml) に、室温で 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.9

ml) を加え、80 °C に加熱し13時間攪拌した。氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応溶液を中性とした後、蒸留水と塩化メチレンを加え、塩化メチレンで水層を4回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を終夜減圧乾燥後、*N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 (50 ml) とした。これに室温でジ-*tert*-ブチル ジカルボナート (856 mg, 3.92 mmol)、ピリジン (259 mg)、および炭酸水素アンモニウム (233 mg) を加え、室温で15時間攪拌した。これを減圧下溶媒留去し、残滓を塩化メチレンに溶解させ、ヘキサン、ジエチルエーテルを加え、固化させた。これをろ取してヘキサンで洗浄し、減圧乾燥することにより、標題化合物 (502 mg) を無色固体として得た。

MS (FAB)  $m/z$  457 [ (M + H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup> ], 459 [ (M + H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup> ].

<sup>1</sup>H-NMR (MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.88 (1H, t,  $J = 6.4$  Hz), 1.24-1.33 (1H, m), 1.35-1.44 (1H, m), 1.46 (9H, s), 2.32-2.59 (2H, m), 2.88-3.18 (2H, m), 3.69-3.88 (1H, m), 3.91-4.16 (1H, m), 4.35-4.82 (1H, m), 5.91-6.60 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.26-7.29 (1H, m), 7.41 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.66 (1H, s).

#### 参考例 2 2 4

##### 1, 4-ジベンジル-2-エテニルピペラジン

1, 4-ジベンジル-2-(エトキシカルボニル) ピペラジン (6.76 g) の塩化メチレン溶液 (250 ml) を -78 °C に冷却後、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 mol/l ヘキサン溶液 39.90 ml) を滴下し、-78 °C で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液、塩化メチレンを加え、水層を3回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残留物を未精製のまま、次反応に用いた。ヨウ化メチルトリフェニルホスホニウム (8.07 g) のテトラヒドロフラン溶液 (150 ml) を -78 °C に冷却後、*n*-ブチルリチウム (1.52モル ヘキサン溶液 13.14 ml) を滴下し、-78 °C で2時間攪拌した。

これに先程の残留物のテトラヒドロフラン溶液を滴下した。-78 °Cから0 °Cまで4時間攪拌しながら昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応を停止した。ジエチルエーテルを加え、水層を3回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン=1：50）に付し、標題化合物（3.22 g）を淡黄色油状物質として得た。

MS (EI)  $m/z$  292  $M^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.07-2.22 (3H, m), 2.62-2.76 (3H, m), 2.89-2.97 (1H, m), 3.07 (1H, d,  $J = 13.2$  Hz), 3.43-3.56 (2H, m), 4.04 (1H, d,  $J = 13.2$  Hz), 5.15-5.32 (2H, m), 5.77-5.88 (1H, m), 7.20-7.33 (10H, m).

#### 参考例 2 2 5

##### 2-エチルピペラジン 塩酸塩

1,4-ジベンジル-2-エテニルピペラジン (10.9 g) のエタノール溶液 (600 ml) に、室温で濃塩酸 (6 ml) と水酸化パラジウム (1.1 g) を加え、1気圧の水素気流下で12時間攪拌した。触媒を濾過により除き、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を塩化メチレン-ジエチルエーテルから固体とし、ジエチルエーテルにより洗浄した。これを減圧乾燥する事により、褐色固体の標題化合物 (6.516 g) を得た。

MS (EI)  $m/z$  114  $M^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.95 (3H, t,  $J = 7.8$  Hz), 1.56-1.79 (2H, m), 2.95-3.07 (1H, m), 3.15-3.54 (6H, m), 9.75 (4H, br).

#### 参考例 2 2 6

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル]-3-(エチル) ピペラジン.

2-エチルピペラジン塩酸塩 (5.00 g) の塩化メチレン溶液 (700 ml) に、塩化5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニル (7.14 g) およびトリエチルアミン (11.16 ml) を加え、室温で3時間攪拌した。蒸留水、塩化メチレンを加え、水層を3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール：塩化メチレン=1：100)に付し、標題化合物 (5.86 g) を淡黄色油状物として得た。

MS (EI)  $m/z$  468 ( $M^+$ ,  $Cl^{35}$ ), 470 ( $M^+$ ,  $Cl^{37}$ ).

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  0.94 (3H, t,  $J = 7.8$  Hz), 1.33-1.46 (2H, m), 2.53-2.62 (1H, m), 2.56-2.74 (1H, m), 2.87-3.07 (3H, m), 3.75-3.83 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.40-7.47 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 8.00-8.05 (2H, m), 8.22 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

#### 参考例 227

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-3-(エチル)ピペラジン.

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-(エチル)ピペラジン (3.78 g) の1,4-ジオキサン溶液 (200 ml) に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (16 ml) を加え、80 °Cで11.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、蒸留水、酢酸エチルを加え、水層を3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：塩化メチレン=1：100) に付し、テトラヒドロフラン-ジエチルエーテルから結晶化し、針状晶の標題化合物 (2.54 g) を得た。

$^1H$ -NMR (MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.92 (3H, t,  $J = 7.8$  Hz), 1.25-1.42 (2H, m), 2.09 (1H, t,  $J = 1.3$  Hz), 2.47 (1H, dt,  $J = 2.9, 11.2$  Hz), 2.63-2.72 (1H, m), 2.92 (1H, dt,  $J = 2.9, 17.2$  Hz), 3.00-3.07 (1H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 6.95 (1H, s),

7.30 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.9$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz), 8.98 (1H, br).

#### 参考例 228

1-[(5-プロモピリミジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-エチルピペラジン.

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-3-(エチル)ピペラジン (2.54 g) の *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 (200 ml) に、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキソ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウム ヘキサフルオロホスファイト (4.84 g)、5-プロモピリミジン-2-カルボン酸 (1.83 g)、およびトリエチルアミン (1.40 ml) を加え、室温で12時間攪拌した。蒸留水を加え、水層を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン = 1 : 100) に付し、塩化メチレンより結晶化し、ジエチルエーテルで洗浄する事により、標題化合物 (3.18 g) を無色の固体として得た。

MS (FAB)  $m/z = 512$  ( $M^+$ ), 514 [ $(M + 2)^+$ ], 516 [ $(M + 4)^+$ ].

$^1\text{H-NMR}$  (MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.83 (1.5H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.03 (1.5H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.74-2.02 (2H, m), 2.48-2.70 (2H, m), 3.16-3.25 (0.5H, m), 3.40-3.53 (1H, m), 3.58 (0.5H, m), 3.67 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz), 3.79-3.92 (1H, m), 4.65-4.70 (0.5H, m), 4.78-4.85 (0.5H, m), 6.94 (1H, s), 7.33-7.39 (1H, m), 7.68 (1H, s), 8.79 (1H, s), 8.83 (2H, s).

#### 参考例 229

1-[(6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-ニル)スルホニル]-3-(エチル)ピペラジン.

2-エチルピペラジン塩酸塩 (307 mg) の塩化メチレン溶液 (30 ml) に、塩化(6-



クロロベンゾ[*b*]チエン-2-ニル)スルホニル (438 mg) およびトリエチルアミン (498 mg) を加え、室温で26時間攪拌した。蒸留水、塩化メチレンを加え、水層を3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン=1:20) に付し、標題化合物 (255 mg) を淡黄色油状物として得た。

MS (FAB)  $m/z$  345 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 347 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.95 (3H, t,  $J$  = 7.8 Hz), 1.24-1.46 (2H, m), 2.16 (1H, t,  $J$  = 10.7 Hz), 2.54 (1H, dt,  $J$  = 2.9, 11.2 Hz), 2.65-2.75 (1H, m), 2.95 (1H, dt,  $J$  = 2.9, 11.2 Hz), 3.04-3.10 (1H, m), 3.65-3.72 (2H, m), 7.43 (1H, dd,  $J$  = 8.8, 2.0 Hz), 7.75 (1H, s), 7.81 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.86 (1H, s).

#### 参考例 230

1-[(5-ブロモピリミジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-ニル)スルホニル]-2-エチルピペラジン.

アルゴン雰囲気下で、5-ブロモピリミジン-2-カルボン酸 (455 mg) の塩化メチレン溶液 (25 ml) に *N,N*-ジメチルホルムアミド (0.15 ml) を加え氷冷した。これに塩化オキザリル (564 mg) を加え、そのまま氷冷下30分間攪拌した。この溶液を、ジイソプロピルエチルアミン (2.7 ml) と共に、氷冷した1-[(6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-ニル)スルホニル]-3-エチルピペラジン (255 mg) の塩化メチレン溶液 (25 ml) に加え、続けて0 °Cで1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、蒸留水を加え、水層を塩化メチレンで3回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン=1:100) に付し、標題化合物 (308 mg) を淡黄色油状物として得た。

MS (FAB)  $m/z$  = 529 ( $M^+$ ), 531 [ $(M + 2)^+$ ], 533 [ $(M + 4)^+$ ].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84 (1.5H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.05 (1.5H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.17-2.03 (0.5H, m), 1.76-2.04 (2H, m), 2.55-2.77 (2.5H, m), 3.17-3.28 (1H, m), 3.40-3.62 (1.5H, m), 3.67-3.77 (1H, m), 3.82-3.94 (1H, m), 4.65-4.70 (0.5H, m), 4.80-4.87 (0.5H, m), 7.45 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.75 (1H, s), 7.82 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.87 (1H, br), 8.83 (2H, s).

#### 参考例 2 3 1

##### 1, 4-ジベンジル-2-(2-メチル-1-プロペニル) ピペラジン

1, 4-ジベンジル-2-エトキシカルボニルピペラジン (19.57 g) の塩化メチレン溶液 (400 ml) を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却後、ジイソブチルアルミニウムヒドリド (0.95 モル ヘキサン溶液 121.7 ml) を滴下し、 $-78^\circ\text{C}$  で 2.5 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液、塩化メチレンを加え、水層を 3 回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残留物を未精製のまま、次反応に用いた。ヨウ化イソプロピルトリフェニルホスホニウム (25.0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (300 ml) を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却後、 $n$ -ブチルリチウム (1.53 モル ヘキサン溶液 37.8 ml) を滴下し、 $-78^\circ\text{C}$  で 30 分間攪拌した。上述の残留物のテトラヒドロフラン溶液を滴下した。 $-78^\circ\text{C}$  徐々に昇温し、終夜攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応を停止した。酢酸エチルを加え、水層を 3 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 20) に付し、標題化合物 (6.0 g) を淡黄色油状物質として得た。

MS (EI)  $m/z$  320  $M^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (3H, s), 0.91 (3H, s), 2.00 (1H, t,  $J = 10.7$  Hz), 2.04-2.21 (2H, m), 2.64-2.72 (3H, m), 3.00-3.18 (2H, m), 3.40-3.55 (2H, m),

4.06 (1H, d,  $J = 13.7$  Hz), 5.13 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.16-7.45 (10H, m).

### 参考例 2 3 2

#### 2-(2-メチルプロピル) ピペラジン 塩酸塩

1,4-ジベンジル-2-(2-メチル-1-プロペニル) ピペラジン (5.2 g) のエタノール溶液 (300 ml) に、室温で濃塩酸 (3 ml) と水酸化パラジウム (683 mg) を加え、1気圧水素気流下で2時間攪拌した。触媒を濾過により除き、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を塩化メチレン-ヘキサンから再結晶させ、ジエチルエーテルにより洗浄した。これを減圧乾燥する事により、褐色の固体として標題化合物 (2.95 g) を得た。

MS (EI)  $m/z$  143  $M^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86-1.30 (1H, m), 1.73 (3H, s), 1.76 (3H, s), 3.10-3.47 (7H, m), 4.36-4.45 (1H, m), 5.18 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz).

### 参考例 2 3 3

#### 1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル]-3-(2-メチルプロピル) ピペラジン

2-(2-メチルプロピル) ピペラジン塩酸塩 (1.50 g) の塩化メチレン溶液 (150 ml) に、塩化 5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニル (2.72 g) およびトリエチルアミン (2.91 ml) を加え、室温で13時間攪拌した。蒸留水、塩化メチレンを加え、水層を3回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：塩化メチレン = 1 : 20) に付し、標題化合物 (2.69 g) を褐色油状物として得た。

MS (FAB)  $m/z$  496  $[(M + H)^+, C^{135}]$ , 498  $[(M + H)^+, C^{137}]$ .

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  0.89 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz), 1.50-1.52 (1H, m), 2.70-2.79 (1H,

m), 2.90-3.12 (3H, m), 3.55-3.83 (3H, m), 5.02 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.35-7.48 (4H, m), 7.51-7.58 (2H, m), 8.02 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

#### 参考例 2 3 4

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-3-(2-メチルプロピル)ピペラジン

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-(2-メチルプロピル)ピペラジン (2.57 g) の1,4-ジオキサン-蒸留水混合溶液 (100-10 ml) に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10.4 ml) を加え、80 °Cで3日間攪拌した。飽和塩化アンモニウムで反応を停止した後、蒸留水、酢酸エチルを加え、水層を3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン = 1 : 50) に付し、標題化合物 (0.93 g) を褐色油状物として得た。

MS (FAB)  $m/z$  356 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 358 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.78-1.30 (2H, m), 1.69 (3H, s), 1.70 (3H, s), 1.63-1.80 (1H, m), 2.39-2.55 (1H, m), 2.90-3.07 (2H, m), 3.48-3.70 (3H, m), 4.90 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 6.92-6.99 (1H, m), 7.31 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.65-7.69 (1H, m), 8.72 (1H, br).

#### 参考例 2 3 5

1-[(5-プロモピリミジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-メチルプロピル)ピペラジン.

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-3-(2-メチルプロピル)ピペラジン (0.91 g) の*N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 (60 ml) に、ベンゾトリアゾ

ール-1-イル-オキソ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウム ヘキサフルオロホスファイト (1.60 g)、5-ブロモピリミジン-2-カルボン酸 (0.63 g)、およびトリエチルアミン (0.39 g) を加え、室温で14時間攪拌した。溶媒を減圧留去した。これに蒸留水を加え、塩化メチレンで水層を3回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で3回洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン = 1 : 100) に付し、エタノール-ジエチルエーテルより結晶化する事により、褐色結晶として標題化合物 (0.47 g) を得た。

MS (FAB)  $m/z$  = 538 ( $M^+$ ), 540 [ $(M + 2)^+$ ], 542 [ $(M + 4)^+$ ].

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.70-1.28 (2H, m), 1.60-1.75 (1H, m), 1.79 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.53-2.90 (2H, m), 3.34-3.48 (0.5H, m), 3.53-3.62 (0.5H, m), 3.68-3.79 (1H, m), 3.83-3.97 (0.5H, m), 4.54-4.66 (0.5H, m), 5.64 (1H, br), 6.95 (1H, br), 7.34 (1H, dd,  $J$  = 8.8, 2.0 Hz), 7.38 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.69 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.82 (2H, br).

### 参考例 236

#### 3-(5-チアゾリル)ピリジン

3-ブロモピリジン (805  $\mu\text{l}$ ) 及び (5-チアゾリル)トリメチルスズ (2.07 g) のベンゼン (80 ml) 溶液に、室温にて、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (470 mg) を加え、終夜、加熱還流した。室温まで放冷後、反応混液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) で洗浄し、水層を酢酸エチル (3 x 20 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) を用いて精製し、無色固体として標題化合物 (1.68 g, 純度 85%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (1H, dd,  $J$  = 7.3, 4.9 Hz), 7.88 (1H, dt,  $J$  = 7.3, 1.5

Hz), 8.14 (1H, s), 8.60 (1H, dd,  $J = 4.9, 1.5$  Hz), 8.85 (1H, s), 8.86 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

#### 参考例 237

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[5-(2-メチルピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]ピペラジン

4-ブロモ-2-メチルピリジン (1.65 g) 及び (5-チアゾリル)トリメチルスズ (1.56 g) のベンゼン (80 ml) 溶液に、室温にて、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (470 mg) を加え、14時間加熱還流した。室温まで放冷後、反応混液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) で洗浄し、水層を酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:酢酸エチル = 4:1 → 1:1) を用いて精製し、無色固体として2-メチル-4-(5-チアゾリル)ピリジンを得た。これをジエチルエーテル (30 ml) 及びテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、-78 °Cにて $n$ -ブチルリチウム (1.52規定ヘキサン溶液, 4.35 ml) を滴下した。30分攪拌後、二酸化炭素ガスを吹き込み、30分後徐々に室温へと昇温した。反応混液を濃縮し、無色固体として5-(2-メチルピリジン-4-イル)チアゾール-2-カルボン酸リチウムの残渣を得た。この残渣の $N,N$ -ジメチルホルムアミド (40 ml) 溶液に、1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペラジン (1.30 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 (945 mg) 及び塩酸 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (1.34 g) を室温にて加えた。3日間攪拌後、反応混液に酢酸エチル (200 ml) 及び水 (800 ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (2 x 100 ml) で抽出した。有機層を合わせて水 (800 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:アセトン = 6:1) で精製し、無色

透明カラメル状物質として標題化合物 (810 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (9H, s), 2.63 (3H, s), 3.57 (4H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.79 (2H, br s), 4.43 (2H, br s), 7.30 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz), 7.35 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.56 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  389 ( $M + H$ ) $^+$ , 333 ( $M + H - \text{isobutene}$ ) $^+$ , 289 ( $M + H - \text{Boc}$ ) $^+$ .

#### 参考例 238

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[5-(ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]ピペラジン

4-ブロモピリジン塩酸塩 (3.76 g) にジエチルエーテル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、4-ブロモピリジンのジエチルエーテル溶液を得た。この溶液に、(5-チアゾリル)トリメチルスズ (4.00 g)、ベンゼン (150 ml) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (950 mg) を加え、12時間加熱還流した。室温まで放冷後、反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) 及び酢酸エチル (50 ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (2 x 50 ml) 及び塩化メチレン (2 x 50 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: 酢酸エチル = 5 : 1  $\rightarrow$  2 : 1) を用いて精製し、無色透明オイル状物質として4-(5-チアゾリル)ピリジンを得た。これをジエチルエーテル (80 ml) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$ にて $n$ -ブチルリチウム (1.52規定ヘキサン溶液, 11.5 ml) を滴下した。30分攪拌後、二酸化炭素ガスを吹き込み、10分後徐々に室温へと昇温した。反応混液を濃縮し、無色固体として5-(ピリジン-4-イル)チアゾール-2-カルボン酸リチウムの残渣を得た。この残渣の $N,N$ -ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に、1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペラジン (3.30 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 (2.40 g) 及び塩酸 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイ

ミド (3.40 g) を室温にて加えた。3日間攪拌後、反応混液に酢酸エチル (200 ml) 及び水 (2000 ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (2 x 200 ml) で抽出した。有機層を合わせて水 (1000 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (400 ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣を塩化メチレン-ヘキサン系で再沈殿し、淡茶色粉末として標題化合物 (3.00 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (9H, s), 3.57 (4H, t,  $J = 5.6$  Hz), 3.79 (2H, br s), 4.43 (2H, br s), 7.49 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 8.17 (1H, s), 8.69 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz).  
MS (FAB)  $m/z$  375 ( $M + H$ ) $^+$ , 319 ( $M + H - \text{isobutene}$ ) $^+$ , 275 ( $M + H - \text{Boc}$ ) $^+$ .

#### 参考例 239

##### 5-(ピリジン-4-イル)チアゾール

4-プロモピリジン 塩酸塩 (389 mg) を 3M 炭酸カリウム水溶液に懸濁させ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下留去した。残さをベンゼン (20 ml) に溶解させ、5-トリメチルスタニルチアゾール (496 mg) (*Synthesis*, 1986, 757) とテトラキス (トリフェニルホスフィン)パラジウム (116 mg) を加え、アルゴン気流下で48時間過熱還流させた。反応液を減圧下濃縮させ、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 3 : 1) により精製し、標題化合物 (293 mg) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47 (2H, dd,  $J = 4.9, 2.0$  Hz), 8.27 (1H, s), 8.65 (2H, dd,  $J = 4.9, 2.0$  Hz), 8.89 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  163 ( $M+H$ ) $^+$ .

#### 参考例 240

##### 5-(ピリジン-4-イル)チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩



5-(ピリジン-4-イル)チアゾール (290 mg) をジエチルエーテル (20 ml) に溶解させ、-78 °C でn-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液 (1.54 M, 1.20 ml) を滴下し10分攪拌させた。反応液に-78 °C で炭酸ガスを15分吹き込んだのち、室温まで昇温させた。反応液を減圧下濃縮し標題化合物 (409 mg) を淡褐色泡状固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.66 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 8.37 (1H, s), 8.59 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), .

MS (FD)  $m/z$  213 ( $\text{M}+\text{Li}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 参考例 2 4 1

5-(ピリジン-2-イル)チアゾール

参考例 2 3 9 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.22 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz), 7.67-7.78 (3H, m), 8.34 (1H, s), 8.60 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz), 8.84 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  163 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 参考例 2 4 2

5-(ピリジン-2-イル)チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩

参考例 2 4 0 と同様に標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.31 (1H, m), 7.85 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.94 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.36 (1H, s), 8.56 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz).

#### 参考例 2 4 3

塩化 (5-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル)メチル

コウジ酸 (5.00 g) を塩化メチレン (300 ml) に溶解させ、*N,N*-ジメチルホルムアミド (0.03 ml)、塩化チオニル (3.08 ml) を氷冷下に加え室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さをテトラヒドロフラン (600 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (19.51 ml)、*N,N*-ジメチルアミノピリジン (0.20 g) 塩化 *tert*-ブチルジメチルシリル (7.95 g) を加え室温で1時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンを加え0.3規定 塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄したのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1) により精製し、標題化合物 (6.10 g) を淡褐色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.23 (6H, s), 0.95 (9H, s), 4.30 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.67 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  275 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 参考例 2 4 4

[(5-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル) メチル] アミン

塩化 (5-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2-イル) メチル (2.00 g) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解させ、アジ化ナトリウム (1.00 g) を加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え、水で1回、飽和食塩水で1回洗浄した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さをメタノール (100 ml) に溶解させ、10 % パラジウム炭素 (50% wet w/w, 800 mg) を加え常圧水素気流下で一晩攪拌した。反応液をセライトろ過し減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 100 : 3) により精製し、標題化合物 (290 mg) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.23 (6H, s), 0.95 (9H, s), 3.68 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.64 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  256 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 参考例 2 4 5

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[*N*-(5-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ-4-オキソ-4*H*-ピラン-2-イル)メチル]カルバモイル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 5 と同様に標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.15 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.30 (9H, br s), 2.34-2.44 (1H, m), 2.56-2.71 (1H, m), 3.19-3.46 (1H, m), 3.55-3.68 (1H, m), 3.77-3.94 (1H, m), 4.03-4.32 (3H, m), 4.50-4.69 (1H, m), 6.22 (1H, br s), 7.00 (1H, s), 7.32 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.12 (1H, s), 8.66 (1H, br s), 12.43 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  681 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 683 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

#### 参考例 2 4 6

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[*N*-(5-ヒドロキシ-4-オキソ-4*H*-ピラン-2-イル)メチル]カルバモイル]ピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[*N*-(5-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ-4-オキソ-4*H*-ピラン-2-イル)メチル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン (570 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、テトラブチルアンモニウムフルオリドの1.0 M テトラヒドロフラン溶液 (8.37 ml) を加え、室温で15 分攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 100 : 3) に

より精製し、 標題化合物 (475 mg) を淡黄色泡状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.31 (9H, br s), 2.30-2.86 (2H, m), 3.12-3.19 (1H, m), 3.52-3.68 (1H, m), 3.80-3.94 (1H, m), 4.00-4.30 (3H, m), 4.51-4.69 (1H, m), 6.23 (1H, br s), 7.00 (1H, s), 7.32 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.01 (1H, s), 8.68 (1H, br s), 12.44 (1H, br s)

MS (FAB)  $m/z$  567 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{C1}^{35}$ ], 569 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{C1}^{37}$ ].

#### 参考例 2 4 7

2-[*N*-(5-アセトキシ-4-オキソ-4*H*-ピラン-2-イル)メチル]カルバモイル]-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[*N*-(5-ヒドロキシ-4-オキソ-4*H*-ピラン-2-イル)メチル]カルバモイル]ピペラジン (411 mg) をアセトニトリル (10 ml) に溶解させ、無水酢酸 (0.075 ml) トリエチルアミン (0.11 ml) を加え、室温で15分攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンを加え0.2規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄したのち、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下留去したのち、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン : メタノール = 50 : 5)により精製し、 標題化合物 (256 mg) を無色泡状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.32 (9H, br s), 2.25 (3H, s), 2.31-2.70 (2H, m), 3.00 (1H, br s), 3.63 (1H, br s), 3.86 (1H, br s), 4.01-4.33 (3H, m), 4.52-4.70 (1H, m), 6.30 (1H, br s), 7.01 (1H, s), 7.32 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.45 (1H, s), 8.72 (1H, br s), 12.44 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  609 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 611 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

#### 参考例 2 4 8

3-[*N*[(5-アセトキシ-4-オキソ-4*H*-ピラン-2-イル)メチル]カルバモイル]-1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

2-[*N*[(5-アセトキシ-4-オキソ-4*H*-ピラン-2-イル)メチル]カルバモイル]-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジンを塩化メチレン中 (5 ml)、トリフルオロ酢酸 (5 ml) と処理し、減圧下に乾固することにより標題化合物 (224 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.26 (3H, s), 2.57-2.72 (2H, m), 3.14-3.23 (1H, m), 3.39 (1H, d, *J* = 11.7 Hz), 3.65 (1H, d, *J* = 11.7 Hz), 4.03-4.09 (1H, m), 4.17-4.26 (1H, m), 4.34-4.42 (1H, m), 6.46 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.36 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.52 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.82 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.50 (1H, s), 9.42 (1H, br s), 12.57 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  509 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 511 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

#### 参考例 2 4 9

*N*[[1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-3-イル]アセチル]メタンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[(カルボキシ)メチル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン (772 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解させ、カルボニルジイミダゾール (820 mg) を加え1時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却させたのちメタンスルホンアミド (322 mg)、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (0.50 ml) を加え、一晚攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに1規定塩酸水溶液を加えた。上ずみ液を除去後、沈殿物を水で洗い乾燥させ無色泡状物質を得た。このものを塩化メチレン (10 ml) に溶解さ

せたのち、トリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、室温で10 分攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さにジエチルエーテルを加え、析出した沈殿をろ取し、標題化合物 (863 mg) を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.53-2.74 (3H, m), 3.25 (3H, s), 3.43-3.50 (2H, m), 3.61-3.80 (4H, m), 7.10 (1H, s), 7.34 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 12.58 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  435  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}^{135}]$ , 437  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}^{137}]$ .

#### 参考例 250

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(エトキシカルボニル)ピペラジン

2-エトキシカルボニルピペラジン 酢酸塩 (2.08 g) を塩化メチレン (200 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (3.63 ml) を加え室温で一晩攪拌させた。反応液に塩化 6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニル (2.00 g) の塩化メチレン溶液 (20 ml) を2時間かけてゆっくり滴下させた。反応液を室温で30分攪拌させたのち、ジ *tert*-ブチルジカルボナート (3.27g) を加え室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し残さに酢酸エチルを加え、1規定 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 8:1) により精製し、標題化合物 (2.26 g) を淡黄色泡状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.36-1.49 (9H, m), 2.52 (1H, td,  $J = 11.7, 3.4$  Hz), 2.66-2.77 (1H, m), 3.20-3.42 (1H, m), 3.68-3.82 (1H, m), 3.87-4.08 (1H, m), 4.17-4.40 (1H, m), 4.68 (1/2H, br s), 4.87 (1/2H, br s), 7.43 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz), 7.77 (1H, s), 7.82 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.86 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  489 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 491 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 参考例 2 5 1

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-2-カルボン酸

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン -2-イル) スルホニル] -2-(エトキシカルボニル) ピペラジン (2.25 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、エタノール (20 ml)、3規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え室温で3 時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し残さに1規定 塩酸水溶液を加えpH 1 ~ 2に調製したのち、酢酸エチルを加え有機層を分取した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下留去し析出した固体をろ取り標題化合物 (2.17 g) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44 (9H, s), 2.54 (1H, dt,  $J = 11.7, 3.4$  Hz), 2.69-2.79 (1H, m), 3.20-3.44 (1H, m), 3.70-3.84 (1H, m), 3.89-4.12 (1H, m), 4.30-4.41 (1H, m), 4.78 (1/2H, br s), 4.98 (1/2H, br s), 7.45 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.83 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  461 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 463 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 参考例 2 5 2

1-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] -3-[(*N*-メチル) カルバモイル] ピペラジン 塩酸塩

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロベンゾ [b] チエン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-2-カルボン酸 (691 mg)、*N*-メチルアミン塩酸塩 (111 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (230 mg)、塩酸 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (345 mg) を*N,N*-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.23 ml) を加えたのち室温で一晩攪

拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え水で洗浄したのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール = 100 : 1）により精製し淡黄色泡状物質を得た。このものを飽和塩酸／エタノール溶液（10 ml）に溶解させたのち反応液を減圧下濃縮した。析出した固体を酢酸エチルで洗浄しながらろ取り標題化合物（468 mg）を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.67 (3H, d,  $J = 4.4$  Hz), 2.77 (1H, t,  $J = 11.2$  Hz), 2.87 (1H, t,  $J = 11.2$  Hz), 3.15-3.25 (1H, m), 3.32-3.40 (1H, m), 3.70 (1H, d,  $J = 12.7$  Hz), 3.98-4.03 (1H, m), 4.07-4.15 (1H, m), 7.62 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.22 (1H, s), 8.40 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.80 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  374 [(M+H) $^+$ , C1 $^{35}$ ], 376 [(M+H) $^+$ , C1 $^{37}$ ].

#### 参考例 253

(ピペラジン-1-イル) 酢酸エチルエステル 塩酸塩

1-(*tert*-ブトキシカルボニル) ピペラジン (942 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (1.40 ml) を加えたのち、プロモ酢酸エチルエステル (1.13 ml) を加え室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え水で洗浄したのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1）により精製し、無色泡状物質を得た。飽和塩酸-エタノール溶液（10 ml）に溶解させたのち反応液を減圧下濃縮した。析出した固体を酢酸エチルで洗浄しながらろ取り標題化合物（841 mg）を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.24 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 3.36 (8H, br s), 4.08 (2H, br s), 4.18 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz), 9.73 (2H, br s).



MS (FAB)  $m/z$  173 (M+H)<sup>+</sup>.

参考例 2 5 2 と同様に参考例 2 5 4 ~ 参考例 2 5 5 に示す化合物を合成した。

参考例 2 5 4

[4-[[1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-3-イル] カルボニル] ピペラジン -1-イル] 酢酸エチルエステル 塩酸塩

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.26 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.51-2.78 (1H, m), 2.90-4.32 (17H, m), 4.79 (1H, br s), 7.76 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.90 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.22 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.29 (1H, s), 8.32 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.63 (1H, s), 8.90 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  509 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 511 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

参考例 2 5 5

5-[[[[1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-3-イル] カルボニル] アミノ] メチル] テトラゾール トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.53-2.68 (2H, m), 3.15-3.23 (1H, m), 3.30-3.37 (1H, m), 3.68-3.76 (1H, m), 4.12-4.20 (2H, m), 4.65-4.68 (2H, m), 7.76 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.86 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 8.26 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.30-8.34 (2H, m), 8.56 (1H, s), 9.51-9.59 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  435 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 437 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

参考例 2 5 6

[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-2-イル] 酢酸 ヒドラジンアミド

1-[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン -2-イル] 酢酸 (1.11 g) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解さ

せ、-20℃でN-メチルモルホリン (0.26 ml)、クロロギ酸イソブチル (0.31 ml) を順次滴下した。-20℃で10分間攪拌したのち、ヒドラジン水和物 (690 ml) 加えた。反応液を減圧下濃縮したのち、残さを酢酸エチルに溶解させ、1規定塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水でそれぞれ一回ずつ洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー[塩化メチレン：メタノール = 100 : 0 ~ 100 : 1]により精製し、標題化合物 (513 mg) を無色泡状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.31 (9H, s), 2.14-2.38 (3H, m), 3.00-3.12 (1H, m), 3.57-3.68 (2H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 4.16 (2H, br s), 4.51 (1H, br s), 7.70 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.23 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.47 (1H, s), 9.08 (1H, s).  
MS (FAB)  $m/z$  483 [(M+H) $^+$ , C1 $^{35}$ ], 485 [(M+H) $^+$ , C1 $^{37}$ ].

#### 参考例 257

2-[[1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-3-イル]メチル]-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,3,4-オキサジアゾールトリフルオロ酢酸塩

[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-2-イル]酢酸ヒドラジンアミド (505 mg) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解させ、カルボニルジイミダゾール (102 mg)、トリエチルアミン (0.14 ml) を加え室温で30分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンを加え、1規定塩酸水溶液で1回、水で1回、飽和食塩水で1回洗浄した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール = 100 : 0 ~ 100 : 1)により精製し無色泡状物質を得た。このものを塩化メチレン (2 ml) に溶解させたのちトリフルオロ酢酸 (5 ml) を加え室温で1分攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さをジエチルエーテルで洗浄し析出した沈殿物をろ取し、標

た。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し標題化合物 (842 mg) を無色泡状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (9H, s), 1.92-2.03 (1H, m), 2.21-2.44 (4H, m), 2.48 (1H, dd,  $J = 11.7, 3.9$  Hz), 3.13 (1H, br s), 3.68 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz), 3.77 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz), 4.09 (1H, br s), 4.38 (1H, br s), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.88-7.95 (3H, m), 8.29 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  464  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}^{135}]$ , 466  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}^{137}]$ .

#### 参考例 261

5-[2-[1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-3-イル]エチル]テトラゾール

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(2-シアノエチル)ピペラジン (529 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) に溶解させ、塩化アンモニウム (588 mg)、アジ化ナトリウム (741 mg) を加え 100 °C で加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え、水で 1 回、飽和食塩水で 1 回洗浄した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール = 50 : 1) により精製し無色泡状物質を得た。このものを、塩化メチレン (5 ml) に溶解させたのちトリフルオロ酢酸 (5 ml) を加え室温で 1 分攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、析出した沈殿物をジエチルエーテルで洗浄、ろ取し、標題化合物 (141 mg) を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.95-2.08 (2H, m), 2.45-2.70 (2H, m), 2.98-3.22 (3H, m), 3.35-3.51 (2H, m), 3.62-3.88 (2H, m), 7.75 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.27 (1H, s), 8.29 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.56 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  407 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 409 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

実施例A-4と同様に参考例262～参考例263に示す化合物を合成した。

参考例262

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(*N*-メチルカルバモイル)メチル]ピペラジン

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.40 (9H, s), 2.34-2.45 (1H, br), 2.50-2.63 (1H, br), 2.63-2.80 (2H, br), 2.83 (3H, d,  $J = 4.6$  Hz), 2.98-3.10 (1H, m), 3.65-4.15 (3H, br), 4.62 (1H, br s), 6.05-6.25 (1H, br), 6.97 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 7.29 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.7$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  471 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 473 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>]

参考例263

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[*N*-(テトラヒドロフルフリル)カルバモイル]メチル]ピペラジン

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.42 (9H, s), 1.50-1.70 (1H, m), 1.85-2.10 (3H, m), 2.25-2.35 (1H, br), 2.50-2.85 (3H, br), 2.89-3.20 (2H, m), 3.25-3.50 (1H, br), 3.55-4.17 (6H, m), 4.57 (1H, br s), 6.29 (1H, br s), 6.90-6.97 (1H, m), 7.21-7.38 (2H, m), 7.60-7.68 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  541 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 543 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>]

参考例264

1,4-ジベンジル-2-(2-ホルミルメチル)ピペラジン

1,4-ジベンジル-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン (620 mg) を塩化メチレン (30 mL) に溶解した。氷冷下、4-メチルモルホリン *N*-オキシド (281 mg)、過ル

テニウム酸 テトラプロピルアンモニウム (141 mg) を加え10分後に室温に戻し攪拌した。18時間後、溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) に付し、無色油状物として標題化合物 (360 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.33-2.82 (8H, m), 3.13 (1H, brs), 3.34 (1H, d,  $J = 13.2$  Hz), 3.48 (2H, ABq,  $J = 13.2$  Hz), 3.81 (1H, d,  $J = 13.2$  Hz), 7.29 (10H, m), 9.81 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  309  $[(M + H)^+]$ .

#### 参考例 265

##### 1, 4-ジベンジル-2-[2-(1-ピペリジニル) エチル] ピペラジン

1, 4-ジベンジル-2-(ホルミルメチル) ピペラジン (600 mg) と、ピペリジン (200 mg) をメタノール (10 mL) に溶解した。そのまま30分攪拌後溶媒を減圧下濃縮し、再びメタノール (10 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (147 mg) を加え攪拌した。5時間後、溶媒を減圧下溜去後クロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1  $\rightarrow$  5 : 1) に付し、無色油状物として標題化合物 (640 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (2H, m), 1.57 (4H, m), 1.85 (2H, m), 2.22-2.70 (13H, m), 3.22 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz), 3.46 (2H, ABq,  $J = 13.0$  Hz), 3.99 (1H, d,  $J = 13.2$  Hz), 7.30 (10H, m).

MS (FAB)  $m/z$  378  $[(M + H)^+]$ .

#### 参考例 266

##### 1-[ (5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル] -3-[2-(1-

## ピペリジニル) エチル] ピペラジン

1, 4-ジベンジル-2-[2-(1-ピペリジニル) エチル] ピペラジン (740 mg) と10% パラジウム-炭素 (100 mg) を加え酢酸 (5.0 ml) に溶解し、1気圧の水素気流下撈拌した。20時間後、パラジウムを濾過後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (595 mg) を加え、塩化 5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニル (765 mg) を90分で滴下し室温で撈拌を続けた。19時間後、クロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール : イソプロピルアミン = 500 : 75 : 1) に付し、無色油状物として標題化合物 (335 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.46-1.86 (8H, m), 2.50-3.19 (11H, m), 3.74 (2H, m), 7.13-7.57 (6H, m), 7.99 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  551  $[(M + H)^+]$ .

## 参考例 2 6 7

## 1, 4-ジベンジル-2-[2-(2-メトキシエチル) アミノエチル] ピペラジン

参考例 2 6 5 と同様に標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.84 (2H, m), 2.22 (3H, m), 2.51-2.81 (8H, m), 3.23 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 3.35 (3H, s), 3.41-3.52 (4H, m), 4.02 (1H, d,  $J = 13.2$  Hz), 7.30 (10H, m).

MS (FAB)  $m/z$  368  $(M + H)^+$ .

## 参考例 2 6 8

2-[2-[*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-(2-メトキシエチル) アミノ] エチル]-1, 4-

## ジベンジル-ピペラジン

1, 4-ジベンジル-2-[2-[(2-メトキシエチル) アミノ] エチル] ピペラジン (540 mg) と、ジ-*tert*-ブチル ジカルボナート (353 mg) を加え塩化メチレン (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (223 mg) を加え3日間攪拌した。反応を停止し、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 100 : 1) に付し、無色油状物として標題化合物 (610 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40 (9H, s), 1.87 (2H, m), 2.21 (3H, m), 2.53 (2H, m), 2.68 (2H, m), 3.22-3.52 (9H, m), 3.29 (3H, s), 4.03 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz), 7.30 (10H, m).

MS (FAB)  $m/z$  468 [ $(M + H)^+$ ].

## 参考例 269

3-[2-[*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-*N*-(2-メトキシエチル) アミノ] エチル]-1-[5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル] スルホニル] ピペラジン

2-[2-[*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-(2-メトキシエチル) アミノ] エチル]-1, 4-ジベンジル-ピペラジン (610 mg) と10% パラジウム-炭素 (100 mg) を加えメタノール (10 mL) に溶解し、1気圧の水素気流下攪拌した。3日後、パラジウムを濾過後、溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (390 mg) を加え、塩化 5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニル (503 mg) を30分で滴下し室温で攪拌を続けた。22時間後クロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 25 : 1) に付し、無色油状物として標題化合物 (490 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.45 (9H, s), 1.46-3.76 (15H, m), 3.31 (3H, s), 7.21-

7.56 (6H, m), 8.01 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz).  
MS (FAB)  $m/z$  641  $[(M + H)^+]$ .

#### 参考例 270

エチル 5-ヒドラジノ-3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキシレート

室温で、オキシ塩化リン (3 ml) に エチル 2,5-ジヒドロ-5-オキソ-3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキシレート (246 mg) を一度に加えて、5 分間攪拌した後、90℃まで昇温し6時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、得られた残さに氷水および炭酸水素ナトリウム水溶液、ジエチルエーテルを順次加えて分配した。油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾過で除去した。得られた濾液にジオキサン (50 ml) を加えて0℃まで冷却し、ヒドラジン ー水和物 (146  $\mu$ l) を加えて1分間攪拌した。溶媒を留去し、残さに水を加えて析出した淡黄色粉末を濾取、乾燥して標題化合物 (52 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.36 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 4.41 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz), 5.32 (2H, br), 8.35 (2H, br s), 8.81 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 9.61 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  261  $(M + H)^+$ .

#### 参考例 271

エチル 3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキシレート.

エチル 5-ヒドラジノ-3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキシレート (50 mg) をエタノール (5 ml) に懸濁させ、酸化水銀 (II) (98 mg) を加えて9時間加熱還流した。反応終了後、不溶物をセライト濾過で除去し、濾液を濃縮して酢酸エチルと水で分配した。油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を濃縮して粗精製物の標題化合物 (23 mg, 淡黄色粉末) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.52 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 4.61 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz), 8.45



(2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 8.89 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 9.33 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  231 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

#### 参考例 272

エチル ブロモ (ピリジン-4-イル) アセテート 塩酸塩.

室温で エチル ピリジン-4-イルアセテート (5.00 g) を酢酸 (100 ml) に溶解させ、臭化水素飽和酢酸溶液 (50 ml) を加えた。この反応液に臭素 (1.56 ml) をゆっくり滴下した。室温で1時間攪拌した後、濃縮しアセトンを加えて無色粉末を濾取、乾燥した。このものを酢酸エチルおよび炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出し、油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾液を濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、1規定塩酸 (エタノール性) を加えて酸性にして濃縮し標題化合物 (無色粉末、2.68 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1.20 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 4.15-4.30 (2H, m), 6.28-6.29 (1H, m), 8.01 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 8.92 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  244 [ $(M + H)$ ]<sup>+</sup>, Br<sup>79</sup>], 246 [ $(M + H)$ ]<sup>+</sup>, Br<sup>81</sup>].

#### 参考例 273

エチル (ピリジン-4-イル) グリオキシレート 水和物

室温でエチル ブロモ (ピリジン-4-イル) アセテート 塩酸塩 (2.05 g) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解させ、アジ化ナトリウム (1.43 g) を加えて30分間攪拌した。反応液に水を加えて攪拌し、不溶物を濾過で除去し、濾液を濃縮した。残さをジエチルエーテルと飽和食塩水で抽出し、油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を濃縮した。塩化メチレンで結晶化させ、標題化合物 (黄色粉末、300 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1.10 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 4.05 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.22 (2H, s), 7.48 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 8.56 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz).

MS (EI)  $m/z$  198 ( $M + 18$ )<sup>+</sup>, 179  $M$ <sup>+</sup>.

#### 参考例 274

エチル 2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-3-カルボキシレート

0℃で エチル チオオキサメート (172 mg) をエタノール (5 ml) に懸濁させ、ヒドラジーン水和物 (63  $\mu$ l) を加えて、発生する気体を吸引しながら30分間攪拌した。この反応液に、エチル (ピリジン-4-イル) グリオキシレート 水和物 (254 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。さらに4時間加熱還流した後、濃縮し析出してきた黄色粉末を濾取、乾燥して標題化合物 (140 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.36 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 4.42 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.08 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 8.74 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  247 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

#### 参考例 275

2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-3-カルボン酸

参考例 11 と同様に標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$  with one drop of TFA)  $\delta$  8.65 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 8.88 (1H, s), 9.00 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz).

#### 参考例 276

1-(4-ブロモフェニルスルホニル)-4-(*tert*-ブトキシカルボニル) ピペラジン

塩化 4-ブロモベンゼンスルホニル (3.00 g) 及び1-(*tert*-ブトキシカルボニル) ピペラジン (2.40 g) の塩化メチレン (50 ml) 溶液に室温にてジイソプロピルエチルアミン (4.00 ml) を加えた。室温にて30分間攪拌後、反応混液を減圧下濃縮し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ

サン：酢酸エチル = 4 : 1 → 1 : 1) を用いて精製後、ヘキサン-塩化メチレン系で再沈殿を行い、無色固体として標題化合物 (4.47 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (9H, s), 2.97 (4H, t,  $J = 5.1$  Hz), 3.51 (4H, t,  $J = 5.1$  Hz), 7.61 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.69 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  405 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Br}^{79}$ ], 407 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Br}^{81}$ ], 349 [ $(\text{M} + \text{H} - \text{isobutene})^+$ ,  $\text{Br}^{79}$ ], 351 [ $(\text{M} + \text{H} - \text{isobutene})^+$ ,  $\text{Br}^{81}$ ], 305 [ $(\text{M} + \text{H} - \text{isobutene} - \text{CO}_2)^+$ ,  $\text{Br}^{79}$ ], 307 [ $(\text{M} + \text{H} - \text{isobutene} - \text{CO}_2)^+$ ,  $\text{Br}^{81}$ ].

#### 参考例 277

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゼンスルホニル]ピペラジン

1-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-4-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペラジン (1.00 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、室温にてジエチル(ピリジン-4-イル)ホウ素 (470 mg)、臭化テトラブチルアンモニウム (480 mg)、水酸化カリウム (625 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (285 mg)、及び水 (800  $\mu\text{l}$ ) を加え、1時間加熱還流した。放冷後、反応混液に酢酸エチル (50 ml) 及び水 (100 ml) を加え、分液し、水層を酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (50 ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：酢酸エチル = 1 : 1) を用いて精製し、無色透明カラメル状物質として標題化合物 (540 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (9H, s), 3.04 (4H, t,  $J = 5.0$  Hz), 3.54 (4H, t,  $J = 5.0$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 7.79 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.87 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.74 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz).

#### 参考例 278

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-3-(2-メチルプロピル)ピペラジン

2-(2-メチルプロピル)ピペラジン 塩酸塩 (353 mg) の塩化メチレン溶液 (30 ml) に、塩化 6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニル (438 mg) およびトリエチルアミン (498 mg) を加え、室温で3時間攪拌した。蒸留水、塩化メチレンを加え、水層を塩化メチレンで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:塩化メチレン=1:100)に付し、標題化合物 (363 mg) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.78-0.94 (0.5H, m), 1.16-1.34 (0.5H, m), 1.40-1.54 (1H, m), 1.70 (3H, s), 1.71 (3H, s), 2.24 (1H, t,  $J$  = 11.2 Hz), 2.55 (1H, dt,  $J$  = 3.4, 11.2 Hz), 2.92-3.08 (2H, m), 3.52-3.62 (2H, m), 3.65-3.74 (1H, m), 4.92 (1H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.43 (1H, dd,  $J$  = 8.8, 2.0 Hz), 7.74 (1H, s), 7.81 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.85 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz).

MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  383 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 385 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 参考例 279

1-[(5-ブロモピリミジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スルホニル]-2-(2-メチルプロピル)ピペラジン

1-[(6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スルホニル]-3-(2-メチルプロピル)ピペラジン (2.55 mg) の *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 (60 ml) に、プロモートリス-ピロリジノ-ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (607 mg, 1.17 mmol)、(4-ブロモピリミジン-2-イル)カルボン酸 (237 mg)、およびトリエチルアミン (118 mg) を加え、室温で13時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した。これに蒸留水、塩化メチレンを加え、塩化メチレンで水層を3回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥

後、溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン＝１：１００）に付し、酢酸エチル-ジエチルエーテルより結晶化する事により、褐色結晶として標題化合物（326 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.70-1.07 (1H, m), 1.20-1.32 (1H, m), 1.64-1.76 (1H, m), 1.79 (3H, s), 1.83 (3H, s), 2.56-2.97 (2H, m), 3.36-3.66 (2H, m), 3.70-3.81 (1H, m), 3.85-3.94 (0.5H, m), 4.57-5.03 (0.5H, m), 7.46 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.75 (1H, s), 7.82 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.88 (1H, br), 8.58-8.72 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z = 555$  ( $M^+$ ), 557 [ $(M+2)^+$ ], 559 [ $(M+4)^+$ ].

#### 参考例 280

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-3,3-ジメチルピペラジン

2,2-ジメチルピペラジン (460 mg, 4.03 mmol) (*J. Med. Chem.*, 1995, 38, 4389.) の塩化メチレン溶液 (5.0 ml) にジ-*tert*-ブチルジカルボナート (780  $\mu$ l) を加え、3時間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、飽和食塩水を加え二層にした。分液後、水層を塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝10:1）で精製し、標題化合物を (360 mg) を無色オイルとして得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.19 (6H, s), 1.46 (9H, s), 2.93 (2H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.23 (2H, s), 3.42-3.48 (2H, br), 3.95-4.01 (1H, s).

#### 参考例 281

4-(*tert*-ブトキシカルボニル)-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2,2-ジメチルピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-3,3-ジメチルピペラジン (125 mg) の塩化メチレン (3.0 ml) 溶液にトリエチルアミン (90 ml)、塩化 6-クロロナフタレン-2-

スルホニル (167 mg) を加え、室温で84時間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え二層にした後、分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=8:1) で精製し、標題化合物 (155 mg) を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.31 (6H, s), 1.44 (9H, s), 3.22 (2H, br s), 3.49-3.62 (2H, br), 3.57-3.62 (2H, br), 7.56 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.86 (1H, s), 7.87-7.92 (3H, m), 8.36 (1H, s).

#### 参考例 282

1-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル ]-2,2-ジメチルピペラジン 塩酸塩  
4-(*tert*-ブトキシカルボニル)-1-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル ]-2,2-ジメチルピペラジン (140 mg) の塩化メチレン溶液 (0.5 ml) に、飽和塩酸エタノール溶液 (0.5 ml) を加え、室温で14時間攪拌した。エタノールを加えて、塩酸を共沸により充分に除いた後、真空ポンプで乾燥させ、標題化合物 (119 mg) を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.17 (4H, br s), 3.50-3.95 (4H, br), 7.44 (2H, t,  $J = 3.9$  Hz), 7.57 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.66 (1H, t,  $J = 3.9$  Hz), 7.92 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.36 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 9.21 (2H, d,  $J = 3.9$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  339 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 341 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

#### 参考例 283

4-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2,2-ジメチル-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-3,3-ジメチルピペラジン (173 mg) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (2.5 ml)、トリエチルアミン (1.0 ml) の混合溶液に4-(4-ピ

リジル)安息香酸(4-ニトロフェニル)エステル(330 mg)を加え、60℃で5日間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え二層にした後、分液し、有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗精製物をシリカゲルを担体として用いるカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=50:1)で精製し、標題化合物(199 mg)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (9H, s), 1.61 (6H, s), 3.45-3.56 (6H, m), 7.50 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 7.51 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.67 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.69 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  396 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### 参考例 284

##### 1,4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン

1,4-ジベンジル-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン(19.2 g)をメタノール(200 ml)、濃塩酸(5.4 ml)に溶解し、この反応液に水酸化パラジウム(1.02 g)を懸濁させた。次いでこの懸濁液を、室温下1気圧の水素雰囲気下で15.5時間、激しく振盪させた。触媒をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣に塩化メチレン(250 ml)、メタノール(50 ml)及びジイソプロピルエチルアミン(20.0 ml)を加えて溶解し、氷冷下ジ-*tert*-ブチルジカルボナート(27.0 g)を加えて、室温で18.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1→ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付し、残さにヘキサンを加えて固化し、標題化合物(16.1 g)を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46, 1.48 (18H, each s), 1.30-1.90 (2H, m), 2.70-4.40 (10H, m).

MS (FAB)  $m/z$  331 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 参考例 285

1, 4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-ホルミルメチルピペラジン

1, 4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン

(5.00 g) を塩化メチレン (150 ml) に溶解した。この反応液に、氷冷下、N-メチルモルホリン (2.14 g) 及びテトラ-*n*-プロピルアンモニウム ペルルテナート (0.97 g) を加え、室温で17時間攪拌した。反応液を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 9:1~2:1) に付し、標題化合物 (3.11 g) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (18H, s), 2.50-3.10 (5H, m), 3.70-4.20 (3H, m), 4.66 (1H, br), 9.76 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  329 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 参考例 286

1, 4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[3-(チエン-2-イル)-2-プロペニル]ピペラジン

1, 4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-ホルミルメチルピペラジン (1.01 g) を テトラヒドロフラン (50 ml) に溶解した。氷冷下、この反応液に臭化 [(チエン-2-イル)メチル]ホスホニウム (1.62 g) のクロロホルム (100 ml) 溶液を加え、さらに1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (620 μl) を滴下し、室温で15時間攪拌した。反応液を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 9:1~2:1) に付し、標題化合物 (1.13 g) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30-1.50 (18H, m), 2.30-2.50 (1H, m), 2.50-3.10 (4H, m), 3.40-4.60 (4H, m), 5.45-6.05 (1H, m), 6.50-6.65 (1H, m), 6.85-7.30 (3H, m).



MS (FAB)  $m/z$  409 (M+H)<sup>+</sup>.

参考例 2 8 7

1, 4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[3-(チエン-2-イル) プロピル] ピペラジン

1, 4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[3-(チエン-2-イル)-2-プロペニル] ピペラジン (1.01 g) をメタノール (70 ml) に溶解し、この反応液に10% パラジウム炭素 (50%wet, 431 mg) を懸濁させた。次いでこの懸濁液を、室温下1気圧の水素雰囲気下で6時間、激しく振盪させた。触媒をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 9:1~2:1) に付し、標題化合物 (975 mg) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.50-1.80 (4H, m), 2.70-3.00 (5H, m), 3.80-4.20 (4H, m), 7.75-7.80 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 7.10 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  411 (M+H)<sup>+</sup>.

参考例 2 8 8

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル]-3-[3-(チエン-2-イル) プロピル] ピペラジン

参考例 2 2 0 と同様に標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35-1.80 (4H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.75-3.10 (6H, m), 3.77 (2H, t,  $J = 10.9$  Hz), 6.70-6.80 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.35-7.0 (4H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 8.00-8.10 (2H, m), 8.22 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  564 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 566 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

## 参考例 2 8 9

1, 4-ビス (*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-プロペニル] ピペラジン

参考例 2 8 6 と同様に標題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40-1.50 (18H, m), 2.35-3.10 (5H, m), 3.75-4.30 (10H, m), 5.50-6.05 (1H, m), 6.30-6.50 (1H, m), 6.75-6.90 (3H, m).

MS (FAB)  $m/z$  463 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 参考例 2 9 0

1, 4-ビス (*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[3-(3, 4-ジメトキシフェニル) プロピル] ピペラジン

参考例 2 8 7 と同様に標題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (18H, s), 1.20-1.70 (4H, m), 2.50-3.05 (5H, m), 3.70-4.20 (10H, m), 6.65-6.80 (3H, m).

MS (FAB)  $m/z$  465 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 参考例 2 9 1

1-[ (5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル]-3-[3-(3, 4-ジメトキシフェニル) プロピル] ピペラジン

参考例 2 2 0 と同様に標題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30-1.70 (4H, m), 2.50-2.65 (3H, m), 2.75-3.05 (4H, m), 3.70-3.90 (8H, m), 6.0-6.70 (2H, m), 6.75-6.80 (1H, m), 7.35-7.50 (4H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 8.02 (2H, d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  619 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ ,  $\text{C}^{135}$ , 621 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ ,  $\text{C}^{137}$ .

## 参考例 2 9 2

1, 4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-プロモエチル) ピペラジン1, 4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン

(2.01 g) およびトリフェニルホスフィン (1.98 g) を塩化メチレン (70 ml) に溶解した。この反応液に、氷冷下、四臭化炭素 (3.07 g) を加え、室温で2.5時間攪拌した。10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルを担体に用いるカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4:1) に付し、標題化合物 (2.20 g) を無色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47, 1.48 (18H, each s), 2.00-2.20 (2H, m), 2.70-3.00 (3H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.80-4.40 (4H, m).

## 参考例 293

1, 4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[2-[(ピロリジン-1-イル)スルホニル]エチル] ピペラジン

亜硫酸ナトリウム (1.68 g) を水 (90 ml) に溶解した。氷冷下、この反応液に1, 4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-プロモエチル) ピペラジン (2.20 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (90 ml) 溶液を加え、50℃で15時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。得られた残さにエタノールを加え、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮して粗精製物 (2.98 g) を無色ペースト状物として得た。次いで、この粗精製物を、N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml)、に溶解し、氷冷下、塩化チオニル (407  $\mu\text{l}$ ) を滴下し、0℃で0.5時間、室温で1時間攪拌した。反応液を氷水 (40 ml) に注ぎ、不溶物を取り乾燥した。残さを塩化メチレンに溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し淡黄色油状物 (524.9 mg) を得た。続いて、この粗精製物を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン (550  $\mu\text{l}$ )、ピロリジン (220  $\mu\text{l}$ ) を加え、室温で19時間攪拌した。反応液を減圧下留去し、残さをシリカゲルを担体に用いるカラムク

ロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1:1）に付し、標題化合物（122 mg）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47, 1.47 (18H, each s), 1.85-2.20 (6H, m), 2.70-3.10 (5H, m), 3.30-3.40 (4H, m), 3.80-4.30 (4H, m).

#### 参考例 294

1-[ (5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル]-3-[2-[(ピロリジン-1-イル) スルホニル] エチル] ピペラジン

参考例 220 と同様に標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80-2.00 (6H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.80-3.1 (6H, m), 3.30-3.40 (4H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 7.40-7.50 (4H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 8.01 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.22 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  601 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 603 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

#### 参考例 295

(4-クロロ-2-メトキシフェニル) メタノール

4-クロロ-2-メトキシフェニルカルボン酸 (20.1 g) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、アルゴン置換した。この反応液にボラン-メチルスルフィド 錯体 (11.0 ml) を滴下した。滴下後、反応熱の発生による還流が収まったら、室温で2時間攪拌した。氷冷下、反応液に水を加えた。更に酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (17.6 g) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.25 (1H, s), 3.85 (3H, s), 4.63 (2H, s), 6.86 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 6.92 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.8$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz).

## 参考例 296

## 4-クロロ-1-ホルミル-2-メトキシベンゼン

(4-クロロ-2-メトキシフェニル) メタノール (3.69 g) を塩化メチレン (80 ml) に溶解した。この反応液に、氷冷下、モレキュラーシーブ 4A (4.57 g)、N-メチルモルホリン (2.81 g) 及びテトラ-*n*-プロピルアンモニウム ペルルテナート (420 mg) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 9:1) に付し、標題化合物 (3.07 g) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.94 (3H, s), 6.99 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.00–7.05 (1H, m), 7.77 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 10.39 (1H, s).

## 参考例 297

## 4-クロロ-2-メトキシスチレン

臭化 メチルトリフェニルホスホニウム (5.03 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) に懸濁し、アルゴン置換した。次いで氷冷下、*n*-ブチルリチウム (1.59モル溶液、ヘキサン) (9.80 ml) を30分かけて滴下した。滴下終了後、室温で30分攪拌し、再び氷冷下、4-クロロ-1-ホルミル-2-メトキシベンゼン (2.02 g) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液を滴下した。滴下終了後、室温で3.5時間攪拌した。攪拌終了後、氷冷下、水を加え、酢酸エチルを加えて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 9:1) に付し、標題化合物 (1.51 g) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.83 (3H, s), 5.26 (1H, dd,  $J = 11.2, 1.5$  Hz), 5.70 (1H, dd,  $J = 17.8, 1.2$  Hz), 6.80–7.00 (3H, m), 7.37 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  169 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 171 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

## 参考例 298

塩化 (4-クロロ-2-メトキシスチリル) スルホニル

塩化 スルフリル (1.66 ml) を入れ、アルゴン置換した。次いで、氷冷下、N,N-ジメチルホルムアミド (1.7 ml) を加え、室温で40分間攪拌した。この反応液に4-クロロ-2-メトキシスチレン (2.05 g) を加え、90 °Cで3時間攪拌した。氷を加えて、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体に用いるカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 9:1) に付し、標題化合物 (885 mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.96 (3H, s), 6.98 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.03 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 15.1$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J = 15.1$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  266 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}^{135} + \text{C}^{135}$ ].

## 参考例 299

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(E)-4-クロロ-2-メトキシスチリルスルホニル]ピペラジン

参考例 129 と同様に標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (9H, s), 3.10-3.20 (4H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 3.91 (3H, s), 6.82 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 6.94 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 6.97 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  416 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 418 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

## 参考例 300

1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-4-[(E)-4-クロロ-1-メトキシスチリル) スルホニル]ピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(*E*)-4-クロロ-1-メトキシチリル]スルホン  
 ニル]ピペラジン (690 mg) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、氷冷下、トリフ  
 ルオロ酢酸 (1.0 ml) を滴下し、室温で1時間攪拌した。この反応液にさらに塩  
 化メチレン (10 ml) を加え、0 °C で 23時間、室温で2時間攪拌した。溶媒を減  
 圧下留去し、残さに塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて抽出  
 し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下  
 留去した。次いで、得られた残さ、(5-プロモピリミジン-2-イル)カルボン酸 (467  
 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) および塩化メチレン (15 ml) の混液  
 に溶解し、氷冷下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩  
 酸塩 (366 mg) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 水和物 (266 mg)、ジイ  
 ソプロピルエチルアミン (1.01 ml) を順次加え、室温で25時間攪拌した。溶媒  
 を減圧留去し、残さに塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え  
 て抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を  
 減圧留去した。残さをシリカゲルを担体に用いるカラムクロマトグラフィー (ヘ  
 キサン:酢酸エチル = 1:1~1:2) に付し、標題化合物 (629 mg) を無色粉末とし  
 て得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.22 (2H, t,  $J = 4.5$  Hz), 3.33 (2H, t,  $J = 4.6$  Hz), 3.52 (2H,  
 t,  $J = 4.4$  Hz), 3.90-3.95 (2H, m), 6.83 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 6.95 (1H, s),  
 6.99 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J = 15.6$   
 Hz), 8.80-8.90 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  501 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ,  $\text{Br}^{79}$ ], 505 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ,  $\text{Br}^{81}$  and  $\text{Cl}^{37}$ ,  $\text{Br}^{79}$ ],  
 507 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ,  $\text{Br}^{81}$ ].

### 参考例 301

2, シス-6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-1-(5-プロモピリミジン-2-イル)-4-  
 [(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンニル]ピペラジン

5-ブロモ-2-ピリミジンカルボン酸 (736 mg) を塩化メチレン (30 ml) 及びN, N-ジメチルホルムアミド (200  $\mu$ l) の混液に懸濁し、アルゴン置換した。アルゴン雰囲気下かつ氷冷下、オキサリル クロリド (0.40 ml) を滴下し、室温で0.5時間攪拌した。この反応液をA液とする。

2. シス-6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン (529 mg) を塩化メチレン (50 ml) に溶解し、この反応液に氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン (2.00 ml) を加えアルゴン置換した。続けて氷冷下、先に調整したA液を滴下し、室温で11時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出し、有機層を希塩酸および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体に用いるカラムクロマトグラフィー (0.5%~1%メタノール-塩化メチレン) に付し、減圧下溶媒を留去した。残さに少量の塩化メチレンを加え、結晶化し、標題化合物 (432 mg) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.40-3.00 (6H, m), 3.57-3.70 (8H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 8.15-8.30 (3H, m), 8.52 (1H, s), 9.07 (2H, s).

#### 参考例 302

1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(メトキシカルボニルメチル)ピペラジン

参考例 12と同様に標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.40-3.25 (5H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.67, 3.72 (3H, each s), 3.70-5.30 (4H, m), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.7$  Hz), 7.70-7.75 (1H, m), 7.90-7.95 (3H, m), 8.25-8.30 (1H, m), 8.80, 8.81 (2H, each s).

MS (FAB)  $m/z$  567 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ,  $\text{Br}^{79}$ ], 569 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ,  $\text{Br}^{81}$  and  $\text{Cl}^{37}$ ,  $\text{Br}^{79}$ ], 571 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ,  $\text{Br}^{81}$ ].



## 参考例 303

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[2-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン (739 mg) およびイミダゾール (226 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し、氷冷下 *tert*-ブチルクロロジフェニルシラン (0.70 ml) を加えて、室温で23時間攪拌した。反応液を減圧下留去した。得られた残渣に塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出し、有機層を希塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体に用いるカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1~:2) に付し、標題化合物 (804 mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.06 (9H, s), 1.31 (9H, s), 1.90-2.00 (2H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 3.85-4.00 (1H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 7.35-7.45 (6H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.65-7.75 (5H, m), 7.85-7.95 (3H, m), 8.26 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  693 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 695 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

## 参考例 304

3-[2-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[2-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-イル)ピペラジン (91.2 mg) をニトロベンゼン (5.0 ml) に溶解し、170-185 °Cで10.5時間攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン~5%メタノール-塩化メチレン) に付し、標題化合

物 (43 mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.04 (9H, s), 1.50–1.65 (2H, m), 2.05–2.15 (1H, m), 2.35–2.45 (1H, m), 2.85–3.00 (3H, m), 3.65–3.75 (4H, m), 7.35–7.45 (6H, m), 7.55–7.60 (1H, m), 7.60–7.65 (4H, m), 7.70–7.80 (1H, m), 7.85–7.95 (3H, m), 8.28 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  593 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 595 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

### 参考例 305

1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-2-[2-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 12 と同様に標題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90, 1.08 (9H, each s), 2.00–2.20 (2H, m), 2.30–2.60 (2H, m), 3.15–5.20 (7H, m), 7.35–7.60 (10H, m), 7.65–7.75 (2H, m), 7.85–7.95 (3H, m), 8.20–8.30 (1H, m), 8.62, 8.79 (2H, each s).

MS (FAB)  $m/z$  777 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ,  $\text{Br}^{79}$ ], 779 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ,  $\text{Br}^{81}$  and  $\text{Cl}^{37}$ ,  $\text{Br}^{79}$ ], 781 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ,  $\text{Br}^{81}$ ].

### 参考例 306

2, シス-6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン および

2, トランス-6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 192 と同様に標題化合物を合成した。

2, シス-6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジンの機器データ

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.15–2.45 (6H, m), 2.90 (1H, br), 3.25–3.35 (2H, m), 3.65–3.75

(2H, m), 3.70 (6H, s), 7.43 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.7$  Hz), 7.75 (1H, s), 7.82 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.85-7.90 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  461 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>1</sub><sup>35</sup>], 463 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>1</sub><sup>37</sup>].

2, トランス-6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジンの機器データ

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.50-2.65 (6H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.20-3.25 (2H, m), 3.50-3.55 (2H, m), 3.70 (6H, s), 7.43 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.7$  Hz), 7.74 (1H, s), 7.82 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.86 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  461 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>1</sub><sup>35</sup>], 463 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>1</sub><sup>37</sup>].

参考例 307

2, シス-6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 301 と同様に標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.65-2.80 (3H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.00-3.10 (1H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.00 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 4.22 (1H, d,  $J = 9.8$  Hz), 5.20-5.30 (1H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.80-7.90 (2H, m), 8.80 (2H, s).

参考例 308

1, 4-ジベンジル-2-ヒドロキシメチルピペラジン

水素化リチウムアルミニウム (1.04 g) をテトラヒドロフラン (42 ml) に懸濁した。この反応液に 1, 4-ジベンジル-2-エトキシカルボニルピペラジン (12.5 g) のテトラヒドロフラン (300 ml) 懸濁液を滴下した後に、室温で 89.5 時間攪拌した。反応液を氷冷し、飽和硫酸ナトリウム水溶液、3 規定水酸化ナトリウム

水溶液を加えた。次いで不溶物をろ去し、減圧下溶媒を留去した。残さをテトラヒドロフランに溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。

水素化リチウムアルミニウム (1.5 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) に懸濁し、アルゴン置換後、反応液を50℃迄昇温した。この反応液に上で得られた残渣をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解した溶液を滴下し、4.5 時間加熱還流した。水素化リチウムアルミニウム (0.87 g) を加えて4.5時間、さらに水素化リチウムアルミニウム (0.87 g) を加えて4.5時間加熱還流した。反応液を氷冷後、飽和硫酸ナトリウム水溶液、3規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、不溶物をろ去し、減圧下溶媒を留去した。残さを塩化メチレンに溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン~5%メタノール-塩化メチレン) に付し、標題化合物 (8.42 g) を淡赤色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.30-2.70 (5H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 3.58 (1H, d,  $J = 13.2$  Hz), 3.90-4.10 (2H, m), 7.20-7.35 (10H, m).

MS (FAB)  $m/z$  297 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

### 参考例 309

#### 2-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル-1,4-ジベンジルピペラジン

1,4-ジベンジル-2-ヒドロキシメチルピペラジン (1.11 g) およびイミダゾール (347 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解した。この反応液に、氷冷下、*tert*-ブチルクロロジフェニルシラン (1.17 ml, 1.24 g) を加え、室温で14.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残さに酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出した。次いで有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体に用いるカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 9:1→8:2) に付し、

標題化合物 (1.42 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98 (9H, s), 2.15-2.30 (3H, m), 2.50-2.55 (1H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 3.24 (1H, d,  $J = 13.7$  Hz), 3.40-3.50 (2H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.90-4.00 (2H, m), 7.15-7.45 (16H, m), 7.55-7.65 (4H, m).  
MS (FAB)  $m/z$  535 ( $(\text{M}+\text{H})^+$ ).

### 参考例 310

3-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル-1-(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)ピペラジン

参考例 192 と同様に標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02 (9H, s), 2.30-2.40 (1H, m), 2.45-2.65 (1H, m), 2.90-3.15 (3H, m), 3.50-3.70 (4H, m), 7.35-7.45 (7H, m), 7.55-7.65 (4H, m), 7.71 (1H, s), 7.75-7.85 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  585 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 587 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

### 参考例 311

1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)カルボニル-2-*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシメチル-4-(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニルピペラジン

参考例 12 と同様に標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02, 1.08 (9H, each s), 2.50-2.80 (2H, m), 2.95-3.70 (2H, m), 3.80-4.25 (4H, m), 4.55-5.10 (1H, m), 7.35-7.50 (7H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m), 7.70-7.90 (5H, m), 8.65, 8.81 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  769 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ,  $\text{Br}^{79}$ ], 771 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ,  $\text{Br}^{81}$  and  $\text{Cl}^{37}$ ,  $\text{Br}^{79}$ ], 773 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ,  $\text{Br}^{81}$ ].

### 参考例 312

## 1, 4-ジベンジル-2-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン

参考例 3 0 8 と同様に標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80-1.90 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.39 (1H, d,  $J = 12.7$  Hz), 3.49 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 3.70-3.80 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.16 (1H, d,  $J = 12.7$  Hz), 7.20-7.40 (10H, m).

## 参考例 3 1 3

2-[2-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-1, 4-ジベンジルピペラジン

参考例 3 0 9 と同様に標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.99 (9H, s), 1.75-1.95 (2H, m), 2.10-2.20 (3H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 2.50-2.65 (3H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 3.83 (1H, d,  $J = 13.2$  Hz), 7.15-7.25 (10H, m), 7.25-7.40 (6H, m), 7.55-7.65 (4H, m).

MS (FAB)  $m/z$  549 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 参考例 3 1 4

3-[2-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 1 9 2 と同様に標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.04 (9H, s), 1.50-2.00 (3H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.85-3.05 (3H, m), 3.65-3.80 (4H, m), 7.35-7.45 (7H, m), 7.60-7.65 (4H, m), 7.72 (1H, s), 7.75-7.85 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  599 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ , 601 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ .

## 参考例 3 1 5

1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-2-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 1 2 と同様に標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90, 1.07 (9H, each s), 2.00-2.15 (2H, m), 2.50-2.80 (2H, m), 3.15-5.25 (7H, m), 7.35-7.90 (16H, m), 8.64, 8.81 (2H, each s).

MS (FAB)  $m/z$  783 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ,  $\text{Br}^{79}$ ], 785 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ,  $\text{Br}^{81}$  and  $\text{Cl}^{37}$ ,  $\text{Br}^{79}$ ], 787 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ,  $\text{Br}^{81}$ ].

## 参考例 3 1 6

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-3-(メトキシカルボニルメチル)ピペラジン

参考例 1 9 2 と同様に標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.30-2.50 (3H, m), 2.63 (1H, dt,  $J = 3.4, 11.0$  Hz), 2.90-3.10 (2H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 3.69 (3H, s), 7.44 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.75 (1H, s), 7.82 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.85-7.90 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  389 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 391 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

## 参考例 3 1 7

1-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(メトキシカルボニルメチル)ピペラジン

参考例 1 2 と同様に標題化合物を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60-3.30 (5H, m), 3.50-5.40 (4H, m), 3.68, 3.73 (3H, each s), 7.45 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.7$  Hz), 7.76, 7.77 (1H, each s), 7.80-7.85 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.83, 8.84 (2H, each s).

MS (FAB)  $m/z$  573 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 575 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

## 参考例 3 1 8

(2*RS*)-2-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

(2*RS*)-6-メトキシカルボニル-2-トルエンシルホニルオキシメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (2.56 g) をジメチルホルムアミド (25 ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (0.92 g) を加えて、外温約 50 °C にて 14 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈後水洗して硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをテトラヒドロフラン (35 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (1.82 g) を加えて、外温約 50 °C にて 21 時間攪拌した。約 28% アンモニア水 (15 ml) を加えて 3 時間攪拌後、反応液を減圧濃縮してエーテルで抽出し、希塩酸を加えて酸性として水層を分取した。これに希水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性としてジクロロメタンで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをジクロロメタン (15 ml) に溶解し、氷冷下 ジ-*tert*-ブチル ジカーボネート (1.80 g) のジクロロメタン溶液 (ジクロロメタン 5 ml) を加えて室温にて 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラム (シリカゲル 30 g, ジクロロメタン ~ ジクロロメタン : メタノール = 50 : 1) で精製し、*n*-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶して、無色結晶 (1.56 g, 71%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40-1.60 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.90-2.10 (2H, m), 2.50 (1H, dd, *J* = 17.1, 10.7 Hz), 2.70-3.00 (3H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.68 (1H, br), 7.12 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.70-7.80 (2H, m).

元素分析: C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>として

計算値: C, 67.69; H, 7.89; N, 4.39.

分析値: C, 67.78; H, 7.61; N, 4.12.

## 参考例 3 1 9



1-[[ (6*RS*)-6-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

(2*RS*)-2-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (0.14 g) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (0.50 ml) を加えて室温にて 3 日間、外温約 50℃ にて 20 時間攪拌し、さらに、1 規定水酸化ナトリウム (0.40 ml) を加えて外温約 50℃ にて 2 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、ジクロロメタンと希塩酸を加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を減圧留去した。得られた残さを *N,N*-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩 (0.19 g)、*N*-メチルモルホリン (0.05 ml)、1-(3-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (86.0 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (71.0 mg) を加えて室温にて 18 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルで希釈して水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン ~ ジクロロメタン : メタノール = 100 : 1) で精製して、無色油状物 (0.23 g, 86%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30-1.60 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.80-2.00 (2H, m), 2.43 (1H, dd, *J* = 16.6, 10.7 Hz), 2.70-2.90 (3H, m), 3.00-3.20 (6H, m), 3.50-3.90 (4H, br), 4.69 (1H, br), 6.90-7.10 (3H, m), 7.59 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.75 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB) *m/z* 598 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 600 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

### 参考例 320

(2*RS*)-2-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-6-ヒドロキシメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

(2*RS*)-2-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-6-メトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (0.47 g) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、外温 -78 °C にて水素化ジイソブチルアルミニウム (0.95 M ヘキサン溶液, 3.60 ml) を滴下して、そのままの温度で 90 分間攪拌した。反応液にメタノールを加えて室温まで昇温し、不溶物をセライト濾過により濾去して濾液を減圧濃縮した。ジクロロメタンで希釈後、水洗して無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製して無色結晶 (0.31 g, 72%) を得た。一部をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶して無色結晶を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40-1.60 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.60-1.70 (1H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.45 (1H, dd, *J* = 16.6, 10.7 Hz), 2.70-2.90 (3H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 4.62 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 4.67 (1H, br), 7.00-7.20 (3H, m).

元素分析 : C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> として

計算値 : C, 70.07; H, 8.65; N, 4.81.

分析値 : C, 70.21; H, 8.49; N, 4.75.

### 参考例 3 2 1

1-[[ (6*RS*)-6-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

(2*RS*)-2-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-6-ヒドロキシメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (0.19 g) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、ピリジニウムクロクロメイト (0.17 g) を加えて室温にて 2 時間攪拌後、反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製して無色固体 (0.16 g) を得た。これをジクロロメタン (8 ml) に

溶解し、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジントリフルオロ酢酸塩 (0.24 g)、トリエチルアミン (80.0  $\mu$ l)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.17 g) を加えてアルゴンガス雰囲気下室温にて 16 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで希釈して有機層を分取した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製して、無色アメ状物 (0.33 g, 86%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30-1.50 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.80-2.00 (2H, m), 2.40 (1H, m), 2.51 (4H, br), 2.60-2.90 (3H, m), 3.09 (6H, br), 3.39 (2H, s), 4.67 (1H, br), 6.90-7.00 (3H, m), 7.56 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.80-8.00 (3H, m), 8.28 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  584  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 586  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

### 参考例 3 2 2

(2*RS*)-2-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

(2*RS*)-2-ヒドロキシメチル-6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (1.71 g) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、氷冷下イミダゾール (0.81g)、*tert*-ブチルジメチルシリル クロライド (1.81 g) を加えて室温にて 14 時間攪拌した。反応液にメタノールを加えたのち、減圧濃縮して酢酸エチルで希釈した。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 1) で精製して、薄黄色固体の標題化合物 (2.20 g, 85%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.06 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.40-1.60 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.53 (1H, dd,  $J = 17.1, 10.3$  Hz), 2.80-3.00 (3H, m), 3.58 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 3.89 (3H, s), 7.14 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.70-7.80 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  335 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

### 参考例 3 2 3

(2*RS*)-2-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-6-ヒドロキシメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

参考例 3 2 0 と同様に、(2*RS*)-2-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンを原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.07 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.30-1.50 (1H, m), 1.50-1.60 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.48 (1H, m), 2.70-2.90 (3H, m), 3.58 (2H, m), 4.62 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 7.09 (3H, m).

MS (FAB)  $m/z$  307 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

### 参考例 3 2 4

(2*RS*)-6-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

(2*RS*)-2-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-6-ヒドロキシメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (1.00 g) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.5 ml) を加えて氷冷した。メタンスルホニルクロライド (0.39 g) のジクロロメタン溶液 (ジクロロメタン 1 ml) を加え、室温にて 9 時間攪拌し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さを用い、参考例 3 1 8 と同様に、標題化合物 (1.10 g, 83%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.06 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.40-1.60 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.90-2.00 (2H, m), 2.45 (1H, m), 2.70-2.90 (3H, m), 3.57 (2H, m), 4.24 (2H, m), 4.76 (1H, br), 7.00-7.10 (3H, m).

MS (FAB)  $m/z$  406 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

## 参考例 3 2 5

(2*RS*)-6-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2-ヒドロキシメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

(2*RS*)-6-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (1.09 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、テトラブチルアンモニウム フルオライド (1.0 M テトラヒドロフラン溶液、4.0 ml) を加えて室温にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、ジクロロメタンで希釈して水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 ~ 2 : 1) で精製し、無色固体 (0.77 g, 98%) を得た。一部をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶して、無色結晶を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40-1.60 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.90-2.10 (2H, m), 2.48 (1H, dd, *J* = 16.6, 10.7 Hz), 2.70-3.00 (3H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 4.24 (2H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.78 (1H, br), 7.00-7.10 (3H, m).

元素分析 : C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> として

計算値 : C, 70.07; H, 8.65; N, 4.81.

分析値 : C, 70.02; H, 8.61; N, 4.46.

## 参考例 3 2 6

1-[(2*RS*)-6-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

(2*RS*)-6-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2-ヒドロキシメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (0.17 g) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、*N*-メチルモルホリン *N*-オキシド (0.13 g)、モレキュラー シープス 4A (活性

化粉末, 0.18 g) を加え、氷冷下四酸化ルテニウム テトラプロピルアンモニウム塩 (10 mg) を加えて室温にて 1 時間攪拌した。反応液にエーテルを加えて不溶物をセライト濾過により除去し、濾液を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で精製してアルデヒド体を得、これを用いて、参考例 3 2 1 と同様の反応により、標題化合物 (0.14 g, 41%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20-1.40 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.80-2.00 (2H, m), 2.20-2.40 (3H, m), 2.50-2.60 (4H, m), 2.60-2.80 (3H, m), 3.11 (4H, m), 4.20 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 4.79 (1H, br), 6.94 (3H, m), 7.57 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 7.79 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.31 (1H, s). MS (FAB)  $m/z$  584  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 586  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 参考例 3 2 7

1-[[ (2*R*)-6-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

(2*R*)-6-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2-ヒドロキシメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (0.21 g) を四塩化炭素 (2 ml)、アセトニトリル (2 ml)、水 (3 ml) に溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム (0.48 g)、ルテニウム トリクロライド 水和物 (4 mg) を加えて、90 分間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、有機層を分取して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さにエーテルを加えて、不溶物を濾去し、濾液を減圧留去した。得られたカルボン酸体を用いて、参考例 3 1 9 と同様の反応により、標題化合物 (0.11 g, 25%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (9H, s), 1.70-2.00 (2H, m), 2.60-2.90 (4H, m), 2.95 (1H, m), 3.11 (4H, m), 3.64 (2H, m), 3.76 (2H, m), 4.22 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz),

4.82 (1H, br), 6.90-7.10 (3H, m), 7.59 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.31 (1H, s).

MS (FD)  $m/z$  597 ( $M^+$ ,  $C1^{35}$ ), 599 ( $M^+$ ,  $C1^{37}$ ).

### 参考例 3 2 8

2-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-7-メトキシカルボニルナフタレン

参考例 3 2 4 と同様の反応により、2-ヒドロキシメチル-7-メトキシカルボニルナフタレン (1.01 g) 原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (9H, s), 3.98 (3H, s), 4.50 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 4.99 (1H, br), 7.53 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.80-7.90 (3H, m), 8.04 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.0$  Hz), 8.57 (1H, s).

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  として

計算値: C, 68.55; H, 6.71; N, 4.44.

分析値: C, 68.54; H, 6.70; N, 4.46.

### 参考例 3 2 9

1-[[7-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)ナフタレン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 3 1 9 と同様に、2-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-7-メトキシカルボニルナフタレンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46 (9H, s), 3.12 (4H, br), 3.50-4.00 (4H, br), 4.45 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 5.01 (1H, br), 7.34 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.50-7.60 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.70-7.80 (4H, m), 7.90-8.00 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  594 [ $(M + H)^+$ ,  $C1^{35}$ ], 596 [ $(M + H)^+$ ,  $C1^{37}$ ].

## 参考例 3 3 0

1-[[7-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)ナフタレン-2-イル]メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

2-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-7-メトキシカルボニルナフタレンを原料として、参考例 3 2 0、参考例 3 2 6 と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (9H, s), 2.50-2.70 (4H, m), 3.10 (4H, br), 3.61 (2H, s), 4.44 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 4.92 (1H, br), 7.30-7.40 (2H, m), 7.50-7.70 (3H, m), 7.70-7.90 (3H, m), 7.90-8.00 (3H, m), 8.29 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  580 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 582 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

## 参考例 3 3 1

2-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-6-メトキシカルボニルナフタレン

2,6-ナフタレンジカルボン酸ジメチル (2.00 g) をテトラヒドロフラン (40 ml) とメタノール (8 ml) の混合溶媒に懸濁させ、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (0.98g) を加えて室温にて 21 時間攪拌した。反応液に水を加えて減圧濃縮し、酢酸エチルと希塩酸を加えて有機層を分取した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲル (13 g) に吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製して無色結晶 (1.23 g, 70%) を得、参考例 3 2 4 と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 3.98 (3H, s), 4.50 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 4.99 (1H, br), 7.47 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.75 (1H, s), 7.84 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.58 (1H, s).

元素分析 :  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  として

計算値 : C, 68.55; H, 6.71; N, 4.44.



分析値 : C, 68.93; H, 6.70; N, 4.29.

### 参考例 3 3 2

#### 5-ベンツイミダゾールカルボン酸 メチル 塩酸塩

氷冷下メタノール (50 ml) に塩化チオニル (2.30 ml) を滴下したのち 5-ベンツイミダゾールカルボン酸 (5.00 g) を加え、5 時間加熱還流した。反応液を減圧留去して得られた残さをエーテル中にて粉碎して濾取し、無色結晶 (6.36 g, 97%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.93 (3H, s), 7.96 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz),

8.40 (1H, s), 9.66 (1H, s).

元素分析 :  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$  として

計算値 : C, 50.84; H, 4.27; N, 13.17; Cl, 16.67.

分析値 : C, 50.64; H, 4.22; N, 13.12; Cl, 16.59.

### 参考例 3 3 3

#### *N*-トリフェニルメチル-5-ベンツイミダゾールカルボン酸 メチル

5-ベンツイミダゾールカルボン酸メチル 塩酸塩 (1.00 g) をジクロロメタン (15 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン (1.50 ml)、塩化トリフェニルメチル (1.50 g) を加えて室温にて 3 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して黄色固体として標題化合物 (2.10 g, quant.) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.75 (2H, s), 3.89 (1H, s), 6.49 (1/3H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.1-7.4 (16H, m), 7.61 (1/3H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 7.78 (2/3H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.87 (2/3H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 7.96 (1/3H, s), 8.02 (2/3H, s).

MS (FAB)  $m/z$  419 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

#### 参考例 3 3 4

チアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-カルボン酸 ナトリウム塩

チアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-カルボン酸エチル (J. Heterocyclic Chem., 27, 563, 1990) (0.61 g) をテトラヒドロフラン (12 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加えて室温にて 30 分間攪拌したのち、不溶物を濾取した。精製は行わず、このまま次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.95 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz), 8.57 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz), 9.27 (1H, s).

#### 参考例 3 3 5

1-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例 3 2 1 と同様の反応により、5-*tert*-ブトキシカルボニル-2-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン (WO 94/21599)、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.47 (9H, s), 2.53-2.62 (4H, m), 2.72 (2H, br s), 3.10 (4H, br s), 3.59 (2H, s), 3.66 (2H, br s), 4.38 (2H, s), 6.54 (1H, s), 7.57 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.87-7.94 (3H, m), 8.29 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  562 [ $(M + H)^+$ , C1<sup>35</sup>], 564 [ $(M + H)^+$ , C1<sup>37</sup>].

#### 参考例 3 3 6

3-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-

## 2-イル) プロピオン酸

氷冷下テトラヒドロフラン (10 ml) に水素化ナトリウム (油性約60%, 126 mg) を加え5 分間攪拌したのち、ジエチルホスホノ酢酸エチル (0.42 ml) を滴下して氷冷下30 分間攪拌した。5-*tert*-ブトキシカルボニル-2-ホルミル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ [3,2-*c*] ピリジン (WO 94/21599) (360 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (テトラヒドロフラン 10 ml) を滴下し、氷冷下1 時間攪拌後、反応液を減圧濃縮して酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、黄色油状物 (515 mg, quant.) を得た。

この油状物 (1.38 g, 4.09 mmol) をメタノール (40 ml) に溶解させ、10% パラジウム炭素 (0.20 g) を加えて1時間常圧下接触還元を行い、触媒を濾去後、濾液を減圧濃縮して 淡黄色油状物 (1.41 g, quant.) を得た。

この油状物 (1.38 g, 4.07 mmol) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解させ、エタノール (10 ml)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (8 ml) を加えて30 分間加熱還流した。反応液に1 規定塩酸と酢酸エチルを加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して標題化合物 (1.28 g, quant.) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 2.70 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.76 (2H, br s), 3.09 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 3.70 (2H, s), 4.40 (2H, s), 6.51 (1H, s).

MS (FD)  $m/z$  311  $M^+$ .

## 参考例 3 3 7

(*E*)-3-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ [3,2-*c*] ピリジン-2-イル) アクリル酸

参考例 3 3 6 に示した反応において、接触還元を実施せずに加水分解反応を行

い、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (9H, s), 2.85 (2H, br s), 3.73 (2H, br s), 4.47 (2H, s), 6.12 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz), 6.98 (1H, s), 7.77 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz).  
MS (FD)  $m/z$  309  $\text{M}^+$ .

### 参考例 3 3 8

1-[(*E*)-3-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) プロペノイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例 3 1 9 と同様の反応により、(*E*)-3-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) アクリル酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (9H, s), 2.80 (2H, br s), 3.12 (4H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.46-3.86 (6H, m), 4.41 (2H, s), 6.39 (1H, d,  $J = 15.1$  Hz), 6.83 (1H, s), 7.55-7.78 (3H, m), 7.89-7.92 (3H, m), 8.30 (1H, s).  
MS (FD)  $m/z$  601 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ), 603 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ).

### 参考例 3 3 9

1-[3-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) プロピオニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

3-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) プロピオン酸 (445 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、-20 °C で *N*-メチルモルホリン (170  $\mu\text{l}$ )、クロロギ酸イソブチル (210  $\mu\text{l}$ ) を順次滴下した。-20 °C で10分間攪拌したのち、ジクロロメタン (10 ml) に予め溶

解させた 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩 (607 mg) を加えた。-20 °C で10分間攪拌したのち反応液を室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮したのち、残さをジクロロエタンに溶解させ、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 2 : 1) で精製し、標題化合物 (625 mg, 72%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (9H, s), 2.53 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.68 (2H, br s), 2.99-3.10 (6H, m), 3.51-3.55 (2H, m), 3.64 (2H, br s), 3.72-3.77 (2H, m), 4.34 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.59 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.74 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.88-7.94 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB) *m/z* 604 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 606 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 参考例 3 4 0

3-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) プロパナール

参考例 3 3 6 で得られた 3-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) プロピオン酸エチル (1.68 g) をジクロロメタン (100 ml) に溶解させ、-78 °C で10分間攪拌したのち、水素化ジイソブチルアルミニウム (0.98 Mヘキサン 溶液, 7.50 ml) をゆっくり滴下した。-78 °C で10分間攪拌したのち、メタノール (50 ml) を加え室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮し残さにジクロロメタンと飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、セライト濾過した。濾液から有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) により精製し、標題化合物 (935 mg, 55%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (9H, s), 2.76 (2H, br s), 2.81 (2H, t, *J* = 7.3 Hz),

3.09 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 3.69 (2H, br s), 4.39 (2H, s), 6.49 (1H, s), 9.81 (1H, s).

MS (FD)  $m/z$  295  $M^+$ .

#### 参考例 3 4 1

1-[3-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) プロピル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例 3 2 1 と同様の反応により、3-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) プロパナール、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (9H, s), 1.69-1.79 (2H, m), 2.36 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.49-2.54 (4H, m), 2.65-2.75 (4H, m), 3.10 (4H, br s), 3.67 (2H, br s), 4.37 (2H, s), 6.39 (1H, s), 7.57 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.78 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.88-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FD)  $m/z$  589 ( $M^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ), 591 ( $M^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ).

#### 参考例 3 4 2

2-アミノメチル-5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン

5-*tert*-ブトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン (WO 94/21599) (2.10 g) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解させ、トリフェニルホスフィン (2.66 g)、フタルイミド (1.15 g) を加えたのちアゾジカルボン酸ジエチル (1.28 ml) を滴下し、室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮したのち、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、無色固体を得た。このものをエタノール (40 ml) に溶解させ、ヒドラジン水和物 (0.39 ml) を加え 5 時間加熱還流

させた。析出した固体を濾去したのち、濾液を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン ～ ジクロロメタン：メタノール = 25 : 1）により精製し、標題化合物（448 mg, 21%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.42 (9H, s), 2.72 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.80 (2H, s), 4.32 (2H, s), 6.64 (1H, s).

MS (FD)  $m/z$  268  $\text{M}^+$ .

#### 参考例 3 4 3

1-[N-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) メチル] カルバモイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

5-*tert*-ブトキシカルボニル-2-アミノメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン (150 mg) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、氷冷下、カルボニルジイミダゾール (136 mg) を加え室温で1 時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さをトルエン (50 ml) に溶解させた。氷冷下でトリエチルアミン (0.23 ml)、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩 (356 mg) を加えて室温で1 晩攪拌させた。酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 ~ 1 : 1）で精製し、標題化合物 (303 mg, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46 (9H, s), 2.70 (2H, br s), 3.07 (4H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.48 (4H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.66 (2H, br s), 4.36 (2H, br s), 4.39 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 4.69 (1H, t,  $J = 5.4$  Hz), 6.58 (1H, s), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.74 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.87-7.93 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FD)  $m/z$  604 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ), 606 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ).

## 参考例 3 4 4

1-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例 3 1 9 と同様に、5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-カルボン酸 (WO 94/21599)、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (9H, s), 2.79 (2H, br s), 3.12 (4H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.68 (2H, br s), 3.84 (4H, t,  $J = 4.9$  Hz), 4.42 (2H, br s), 6.91 (1H, s), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.90-7.97 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FD)  $m/z$  575 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ), 577 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ).

## 参考例 3 4 5

1-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-エトキシカルボニルピペラジン

参考例 3 1 9 と同様に、5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-カルボン酸 (WO 94/21599)、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-3-エトキシカルボニルピペラジン (WO 96/10022) を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.32 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.47 (9H, s), 2.35-2.46 (1H, m), 2.55-2.64 (1H, m), 2.80 (2H, br s), 3.15-3.20 (1H, m), 3.69 (2H, br s), 3.75-3.85 (1H, m), 4.12 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz), 4.20-4.36 (2H, m), 4.39-4.48 (3H, m), 6.96 (1H, s), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.88-7.94 (3H, m), 8.32 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  648 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 650 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].



## 参考例 3 4 6

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(5-シアノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩 (195 mg)、トリエチルアミン (0.2 ml)、酢酸ナトリウム (118 mg) をエタノールに懸濁させ、臭化シアン (114 mg) を加えて室温で 2 時間攪拌させた。反応液を減圧濃縮して得られた残さにジクロロメタンを加えて水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール = 100:1) により精製し、標題化合物 (51 mg, 28%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.93-2.98 (2H, m), 3.11-3.14 (4H, m), 3.49-3.55 (2H, m), 3.81-3.84 (4H, m), 4.29 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.59 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.75 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.90-7.94 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB) *m/z* 501 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 503 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

## 参考例 3 4 7

1-[*N*-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルバモイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-カルボン酸 (WO 94/21599) (283 mg) をベンゼン (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.14 ml)、アジ化ジフェニルホスホリル (0.21mg) を加え 2 時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却したのち、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩 (347 mg)、トリエチルアミン (0.28 ml) を

加え一晩加熱還流させた。反応液を室温まで冷却したのち、ジクロロメタンおよび 3 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え有機層を抽出した。抽出した有機層を 0.5 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄したのち、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 ~ 2 : 1）により精製し、標題化合物（284 mg, 48%）を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (9H, s), 2.65 (2H, br s), 3.10 (4H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.57 (4H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.64 (2H, br s), 4.27 (2H, s), 6.15 (1H, br s), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.87-7.93 (3H, m), 8.28 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  591 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 593 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

#### 参考例 348

1-[*N*-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル)-*N*-メチルカルバモイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

1-[*N*-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルバモイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン (147 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解させ、60% 油性水素化ナトリウム (22 mg) を加えて室温で 30 分攪拌した。反応液にヨウ化メチル (0.023 ml) を加えて室温で 90 分攪拌後、反応液を減圧濃縮して得られた残さに酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄したのち無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）により精製し、標題化合物 (43 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (9H, s), 2.63 (2H, br s), 3.01 (4H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.13 (3H, s), 3.40 (4H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.67 (2H, br s), 4.31 (2H, s), 6.21

(1H, br s), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.88-7.95 (3H, m), 8.27 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  605 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 607 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

#### 参考例 3 4 9

1-[(6-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例 3 1 9 と同様に、6-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-カルボン酸 (WO 94/21599)、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.47 (9H, s), 2.84 (2H, br s), 3.19 (4H, br), 3.72 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 3.87 (2H, br s), 4.54 (2H, s), 4.63 (2H, br s), 7.57 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.87-7.94 (3H, m), 8.30 (1H, s)

MS (FAB)  $m/z$  577 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 579 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

#### 参考例 3 5 0

1-[(6-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-エトキシカルボニルピペラジン

6-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-カルボン酸 (WO 94/21599) (742 mg)、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-3-エトキシカルボニルピペラジン 塩酸塩 (WO 96/10022) (1.00 g)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシートリス (ピロリジノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェイト (PyBOP®) (1.50 g) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (30 ml) に

溶解させ、トリエチルアミン (0.40 ml) を加え室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加えて水、飽和食塩水で洗浄したのち無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) により精製し、標題化合物 (505 mg, 30%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24-1.37 (3H, m), 1.47 (9H, s), 2.45-2.60 (1H, m), 2.62-2.71 (1H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 3.65-3.94 (3H, m), 4.19-4.31 (2H, m), 4.45-4.72 (4H, m), 5.35 (1/2H, br s), 5.71-5.77 (1/2H, m), 6.72 (1H, br s), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.88-7.92 (3H, m), 8.33 (1H, s)

MS (FAB)  $m/z$  649 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 651 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

#### 参考例 351

1-[(6-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

1-[(6-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-エトキシカルボニルピペラジン (487 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、メタノール (5 ml)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加えて室温で 4 時間攪拌した。1規定塩酸を加えて、pH 1 ~ 2 に調製したのち、酢酸エチルを加えて有機層を分取した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧留去して得られた残さをテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、 $-20^\circ\text{C}$  で *N*-メチルモルホリン (0.09 ml)、クロロギ酸イソブチル (0.11 ml) を滴下した。 $-20^\circ\text{C}$  で 10 分間攪拌したのち、アンモニア-ジクロロメタン溶液 (0.50 ml) を加えた。 $-20^\circ\text{C}$  で 10 分間攪拌したのち、エタノール性 1 規定塩酸 (10 ml) を加えて反応液を

室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮したのち、残さをジクロロエタンに溶解して 1 規定塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン～ジクロロメタン：メタノール＝100：1）により精製し、標題化合物（317 mg, 68%）を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.41 (9H, s), 2.39-2.86 (4H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 4.25-4.34 (1H, m), 4.36-4.34 (1/2H, m), 4.62 (2H, br s), 4.97 (1/2H, br s), 5.44-5.52 (1/2H, m), 6.19 (1/2H, br s), 7.30-7.39 (1H, m), 7.63-7.85 (3H, m), 8.15 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.20-8.29 (2H, m), 8.48 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  620  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 622  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

#### 参考例 3 5 2

1-[(6-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(*E*)-4-クロロスチリルスルホニル] ピペラジン

参考例 3 1 9 と同様に、6-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-カルボン酸 (WO 94/21599)、1-[(*E*)-4-クロロスチリルスルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 2.87 (2H, br s), 3.31 (4H, m), 3.75 (2H, br s), 3.90 (2H, br s), 4.57 (2H, br s), 4.68 (2H, s), 6.64 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 7.28-7.35 (5H, m).

MS (FAB)  $m/z$  553  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 555  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

#### 参考例 3 5 3

(3*S*)-1-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) メチル]-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホンアミド] ピロリジン

参考例 3 2 1 と同様の反応により、5-*tert*-ブトキシカルボニル-2-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン (WO 94/21599)、(3*S*)-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホンアミド] ピロリジン トリフルオロ酢酸塩を原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49 (9H, s), 1.52-1.63 (1H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.19-2.27 (1H, m), 2.35-2.54 (2H, m), 2.73-2.85 (3H, m), 3.59 (1H, d, *J* = 13.9 Hz), 3.66 (1H, d, *J* = 13.9 Hz), 3.70 (2H, br s), 3.88-3.95 (1H, m), 4.39 (2H, s), 4.99 (1/2H, s), 5.02 (1/2H, s), 6.49 (1H, s), 7.55 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.82-7.90 (4H, m), 8.40 (1H, s).

MS (FD) *m/z* 561 (M<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>), 563 (M<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>).

#### 参考例 3 5 4

(3*S*)-1-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホンアミド] ピロリジン

参考例 3 1 9 と同様に、5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-カルボン酸 (WO 94/21599)、(3*S*)-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホンアミド] ピロリジン トリフルオロ酢酸塩を原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (9H, s), 1.80-2.08 (2H, m), 2.75 (2H, br s), 3.48-3.87 (6H, m), 3.88-4.05 (1H, m), 4.37 (2H, br s), 6.09 (1H, br s), 7.05-7.15 (1H, m), 7.55 (1H, dd, *J* = 8.8, 1.5 Hz), 7.79-7.91 (4H, m), 8.41 (1H, s).

MS (FAB) *m/z* 576 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 578 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

#### 参考例 3 5 5

(3*S*)-3-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピ

リジン-2-イル)メチル]アミノ]-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピロリジン

参考例 3 2 1 と同様の反応により、5-*tert*-ブトキシカルボニル-2-ホルミル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ [3,2-*c*]ピリジン (WO 94/21599)、(3*S*)-3-アミノ-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (9H, s), 1.60-1.69 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.72 (2H, br s), 3.11 (1H, dd, *J* = 10.3, 4.4 Hz), 3.30-3.46 (4H, m), 3.68 (2H, br s), 3.72 (2H, s), 4.36 (2H, s), 6.44 (1H, s), 7.56 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.86-7.91 (4H, m), 8.36 (1H, s).

MS (FD) *m/z* 561 (M<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>), 563 (M<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>).

#### 参考例 3 5 6

(3*S*)-3-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ [3,2-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニルアミノ]-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピロリジン

参考例 3 1 9 と同様に、5-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ [3,2-*c*]ピリジン-2-カルボン酸 (WO 94/21599)、(3*S*)-3-アミノ-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (9H, s), 1.90-2.00 (1H, m), 2.11-2.22 (1H, m), 2.80 (2H, br s), 3.32-3.42 (1H, m), 3.44-3.57 (3H, m), 3.71 (2H, br s), 4.38 (2H, d, *J* = 1.5 Hz), 4.40-4.49 (1H, m), 5.80-5.87 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.54 (1H, dd, *J* = 8.8, 1.5 Hz), 7.83-7.89 (3H, m), 7.90 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.37 (1H, s).

MS (FD) *m/z* 576 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 578 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

## 参考例 3 5 7

1-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ホモピペラジン

参考例 3 1 9 と同様に、5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-カルボン酸 (WO 94/21599)、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ホモピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (9H, s), 2.01 (2H, br s), 2.78 (2H, br s), 3.37-3.54 (4H, m), 3.68 (2H, br s), 3.78 (2H, t,  $J = 6.1$  Hz), 3.86 (2H, t,  $J = 6.1$  Hz), 4.39 (2H, s), 6.88 (1H, br s), 7.55 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.75-7.80 (1H, m), 7.83-7.90 (3H, m), 8.33 (1H, s).

MS (FD)  $m/z$  589 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ), 591 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ).

## 参考例 3 5 8

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-シアノベンゾフラン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

参考例 3 1 9 と同様の反応により、6-シアノベンゾフラン-2-カルボン酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.21 (4H, s), 3.95 (4H, s), 7.32 (1H, d,  $J = 1.0$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.0$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.72 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.81 (1H, s), 7.88-7.95 (3H, m), 8.32 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  480 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 482 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

## 参考例 3 5 9



1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(5-シアノベンゾチオフエン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

参考例 3 1 9 と同様の反応により、5-シアノベンゾチオフエン-2-カルボン酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.18 (4H, s), 3.89 (4H, s), 7.43 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.73-7.80 (2H, m), 7.85-7.95 (4H, m), 8.10 (1H, s), 8.32 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  496  $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$ , 498  $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$ .

#### 参考例 3 6 0

6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン

3-メトキシフェネチルアミン (75.0 g) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、氷冷下ギ酸 (60 ml)、無水酢酸 (108 ml) を加えて室温で一晩攪拌させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをベンゼン (200 ml) に溶解し、氷冷下オキシ塩化リン (140 ml) を滴下した。70 °C で 15 分間攪拌後、氷を加えたのちに 2 規定塩酸を加えて氷冷下 1 時間攪拌した。水層を分取して炭酸カリウムを加え中和し、ジクロロメタンで抽出したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン ~ ジクロロメタン : メタノール = 100 : 1) により精製し、標題化合物 (13.5 g, 17%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.72 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 3.72 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 3.83 (3H, s), 6.68 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 6.79 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.4$  Hz), 7.22 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.25 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  162  $(M + H)^+$ .

## 参考例 3 6 1

## 6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン (10.4 g) をメタノール (100 ml) に溶解し、水 (10 ml) を加えたのち、水素化ホウ素ナトリウム (6.10 g) を加えて室温にて 15 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さをジクロロメタンに溶解し、水洗後、分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン ~ ジクロロメタン:メタノール = 100 : 15) により精製し、標題化合物 (7.95 g, 76%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.79 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.12 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.76 (3H, s), 3.96 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.70 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.4$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  164 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

## 参考例 3 6 2

## 6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン 塩酸塩

6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (7.75 g) をジメチルスルフィド (20 ml) に溶解し、氷冷下塩化アルミニウム (19.0 g) を加えて室温で 3 時間攪拌した。ジクロロメタンと希塩酸を加えて水層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて弱アルカリ性としてジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残さを飽和塩酸エタノール (100 ml) に溶解後、溶媒を減圧留去して得られた残さに酢酸エチルを加え、析出した固体をろ取して標題化合物 (7.91 g, 90%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.06 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.43 (2H, m), 4.25 (2H, s), 6.76 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 6.83 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz), 7.15 (1H, d,  $J =$

8.3 Hz), 9.71 (3H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  150 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

### 参考例 3 6 3

2-*tert*-ブトキシカルボニル-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

6-ヒドロキシ1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン 塩酸塩 (7.87 g) をメタノール (100 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (4.67 ml)、ジ-*tert*-ブチルジカーボネート (13.95 g) を加えて室温にて 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残さに酢酸エチルを加え、1 規定塩酸で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 3 : 1) により精製し、標題化合物 (9.96 g, 94%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.49 (9H, s), 2.75 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.61 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 4.48 (2H, s), 6.25 (1H, br s), 6.64 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 6.70 (1H, br s), 6.93 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz).

### 参考例 3 6 4

2-*tert*-ブトキシカルボニル-6-トリフルオロメタンスルホンオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

2-*tert*-ブトキシカルボニル-6-ヒドロキシ 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (9.96 g) をピリジン (100 ml) に溶解させ、氷冷下で無水トリフルオロスルホン酸 (8.10 ml) を滴下して室温で 10 分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 6 : 1) で精製し、標題化合物 (13.47 g, 88 %) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.49 (9H, s), 2.87 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.66 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 4.59 (2H, s), 7.06 (1H, br s), 7.08 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.17 (1H,

d,  $J = 8.3$  Hz).

元素分析:  $C_{15}H_{18}F_3NO_5S$ として

計算値: C, 47.24; H, 4.76; F, 14.94; N, 3.67; S, 8.41.

分析値: C, 47.34; H, 4.72; F, 15.25; N, 3.42; S, 8.65.

### 参考例 3 6 5

2-*tert*-ブトキシカルボニル-6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

2-*tert*-ブトキシカルボニル-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (1.34 g) をメタノール (50 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.73 ml)、酢酸パラジウム(II) (40 mg)、1, 3-(ジフェニルホスフィノ)プロパン (145 mg) を加え、一酸化炭素気流下、70 °C で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1) により精製し、標題化合物 (665 mg, 65%) を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.50 (9H, s), 2.88 (2H, m), 3.66 (2H, br s), 3.91 (3H, s), 4.62 (2H, s), 7.17 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.83 (1H, s), 7.84 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz).

### 参考例 3 6 6

1-[(2-*tert*-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 3 1 9 と同様に、2-*tert*-ブトキシカルボニル-6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 2.76 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 3.09 (4H, br), 3.60

(2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 3.77 (4H, br), 4.52 (2H, s), 7.12-7.25 (3H, m), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.88-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  570  $[(M + H)^+, C1^{35}]$ , 572  $[(M + H)^+, C1^{37}]$ .

### 参考例 3 6 7

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニルピペラジン

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-[エトキシカルボニル]ピペラジン 塩酸塩 (WO 96/10022) (43.0 g) をメタノール (1000 ml) に溶解し、トリエチルアミン (17.1 ml)、ジ-*tert*-ブチルジカーボネート (27.0 g) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残さに酢酸エチルを加え、1 N 塩酸で洗浄した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1) で精製し、標題化合物 (46.0 g, 93%) を無色固体として得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.24-1.32 (3H, m), 1.33-1.50 (9H, m), 2.37 (1H, m), 2.54 (1H, d,  $J = 10.7$  Hz), 3.15-3.41 (1H, m), 3.68-4.08 (2H, m), 4.10-4.39 (3H, m), 4.62 (1/2H, br s), 4.82 (1/2H, br s), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.87-7.94 (3H, m), 8.31 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  483  $[(M + H)^+, C1^{35}]$ , 485  $[(M + H)^+, C1^{37}]$ .

元素分析:  $C_{22}H_{27}ClNO_6S$ として

計算値: C, 54.71; H, 5.63; Cl, 7.34; N, 5.80; S, 6.64.

分析値: C, 54.89; H, 5.42; Cl, 7.15; N, 5.76; S, 6.24.

### 参考例 3 6 8

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-2-カルボン酸

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニルピペラジン (23.0 g) をテトラヒドロフラン (40 ml) に溶解し、エタノール (40 ml)、3 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) を加えて室温で3 時間攪拌した。反応液に1 N 塩酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルを加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して析出した固体をろ取り、標題化合物 (23.8 g, quant.) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.41 (1H, m), 2.59 (1H, m), 3.15-3.38 (1H, m), 3.70-4.08 (2H, m), 4.20-4.39 (1H, m), 4.72 (1/2H, br s), 4.91 (1/2H, br s), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.8, J = 2.0$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.87-7.95 (3H, m), 8.34 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  455  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 457  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClNO}_6\text{S}$ として

計算値: C, 52.80; H, 5.10; Cl, 7.79; N, 6.16; S, 7.05.

分析値: C, 52.62; H, 5.00; Cl, 7.75; N, 6.22; S, 6.83.

参考例 3 6 9

1-*tert*-ブトキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-[メトキシカルボニルメチル]ピペラジンを原料とし、参考例 3 6 7、参考例 3 6 8 と同様に、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.38 (9H, s), 2.32 (1H, dt,  $J = 12.2, 3.4$  Hz), 2.48 (1H, dd,  $J = 12.2, 3.4$  Hz), 2.61 (1H, dd,  $J = 15.6, 5.9$  Hz), 2.86 (1H, dd,  $J = 15.6, 8.3$  Hz), 3.13 (1H, s), 3.68 (3H, s), 3.74-4.08 (3H, m), 7.58 (1H, dd,

$J = 8.8, 2.0 \text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0 \text{ Hz}$ ), 7.89–7.94 (3H, m), 8.29 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  469 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 471 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Sとして

計算値: C, 54.71; H, 5.63; Cl, 7.34; N, 5.80; S, 6.64.

分析値: C, 54.74; H, 5.69; Cl, 7.34; N, 5.84; S, 6.62.

### 参考例 370

6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン

6-エトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン (WO 94/21599) (21.0 g) を無水テトラヒドロフラン (500 ml) に溶解し、氷冷下でリチウムアルミニウムヒトリドのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M, 200 ml) を加えて室温で2時間攪拌させた。反応液に水 (7 ml) をゆっくり加え、反応を停止させたのち 1N 水酸化カリウム水溶液 (7 ml)、無水硫酸マグネシウムを順次加えた。不溶物を濾去したのち、ろ液を減圧濃縮して得られた残さを減圧蒸留 (1.5 mmHg、沸点 82–85 °C) により精製し、標題化合物 (6.10 g, 40%) を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.52 (3H, s), 2.83 (2H, t,  $J = 5.9 \text{ Hz}$ ), 2.98 (2H, t,  $J = 5.9 \text{ Hz}$ ) 3.70 (2H, s), 3.87 (2H, br s), 8.63 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  155 [(M + H)<sup>+</sup>].

### 参考例 371

6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン (6.43 g) を無水テトラヒドロフラン (200 ml) に溶解し、外温-78 °Cにて *n*-ブチルリチウムの *n*-

ヘキサン溶液 (1.47 M, 34.00 ml) を滴下してそのままの温度で40分間攪拌後、炭酸ガスを1時間吹き込んだ。室温まで昇温させ、反応液を減圧濃縮し標題化合物 (9.42 g, quant.) を淡褐色泡状固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.37 (3H, s), 2.64-2.77 (4H, m), 3.54 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  199 ( $M + H$ ) $^+$ .

### 参考例 372

*N*-[[1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-3-イル] カルボニル] グリシン エチル エステル トリフルオロ酢酸塩

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-2-カルボン酸を原料とし、参考例 319 と同様の反応によりアミド結合を形成後、トリフルオロ酢酸を用いて保護基を除去して標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.20 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.47-2.82 (2H, m), 3.14-3.28 (1H, m), 3.30-3.39 (1H, m), 3.72-3.79 (1H, m), 3.95, (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 4.08-4.18 (3H, m), 4.20 (1H, dd,  $J = 11.2, 3.4$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.28 (1H, s), 8.30 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.55 (1H, s), 9.29 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  440 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 442 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

### 参考例 373

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-3-[[ (モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン 塩酸塩

1-*tert*-ブトキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンとモルホリンを原料として、参考例 319 と同様の反応によりアミド結合を形成後、参考例 1 と同様に保護基を除去して標題化合物を得た。



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.65–2.91 (4H, m), 3.10–3.22 (1H, m), 3.30–3.82 (12H, m), 7.74 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.22–8.31 (2H, m), 8.55 (1H, s), 9.18 (1H, br s), 9.32 (1H, br s).  
MS (FAB)  $m/z$  438  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 440  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

#### 参考例 3 7 4

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-[*N*-(モルホリン-4-イル)カルバモイル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

参考例 3 7 2 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$  at 100 °C)  $\delta$  2.59–3.97 (13H, m), 4.00–4.12 (1H, m), 4.38–4.50 (1H, m), 7.68 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.18 (1H, s), 8.22 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.48 (1H, s), 9.18 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  439  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 441  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

#### 参考例 3 7 5

*N*²-[[1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-3-イル]カルボニル]ヒドラジノ酢酸 エチル エステル 塩酸塩

参考例 3 7 2 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.20–1.24 (3H, m), 2.55–2.90 (2H, m), 3.00–3.20 (1H, m), 3.30–3.38 (1H, m), 3.53–3.87 (3H, m), 3.94–4.19 (3H, m), 4.27 (1/2H, d,  $J = 9.8$  Hz), 4.54–4.63 (1/2H, m), 4.95 (1H, br s), 7.75 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.84–7.95 (1H, m), 8.19–8.32 (3H, m), 8.56 (1H, s), 8.80–9.00 (1H, m), 9.78–10.20 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  455  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 457  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

## 参考例 3 7 6

## 4-(アミノアセチル) モルホリン 塩酸塩

*N*-tert-ブトキシカルボニルグリシン (2.00 g)、モルホリン (1.00 ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (1.74 g)、1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (2.84 g) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解させ、室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧濃縮後、ジクロロメタンで希釈して水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 100 : 1) で精製して無色泡状物質を得た。このものをジクロロメタン (2 ml) に溶解させ、飽和塩酸エタノール (10 ml) を加えて室温で5分攪拌させた。反応液を減圧乾固させて標題化合物 (1.80 g, quant.) を淡黄色泡状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.39 (2H, t,  $J = 4.5$  Hz), 3.48 (2H, t,  $J = 4.5$  Hz), 3.52-3.63 (4H, m), 3.77-3.90 (2H, m), 8.32 (3H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  145 ( $M + H$ ) $^+$ .

## 参考例 3 7 7

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-3-[*N*-[(モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] カルバモイル] ピペラジン 塩酸塩

参考例 3 7 2 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.67 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 2.79 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 3.09-3.18 (1H, m), 3.17-3.30 (1H, m), 3.42 (1H, d,  $J = 13.2$  Hz), 3.45-3.74 (8H, m), 3.82 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 4.10-4.30 (4H, m), 7.86 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.32 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.40 (1H, s), 8.41 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.93 (1H, br s), 9.12 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz), 10.03 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  481  $[(M + H)^+, C^{135}]$ , 483  $[(M + H)^+, C^{137}]$ .

#### 参考例 3 7 8

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -2-[(*N*-メチル) カルバモイル] ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-2-カルボン酸を参考例 3 1 9 と同様の反応によりメチルアミンと反応させアミド結合を形成後、トリフルオロ酢酸を用いて保護基を除去して標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.54-2.65 (2H, m), 2.67 (3H, d,  $J = 3.9$  Hz), 3.12-3.22 (1H, m), 3.33 (1H, d,  $J = 13.2$  Hz), 3.70 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 4.04, (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.27 (1H, s), 8.29 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.58 (1H, s), 8.70 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz), 9.06 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  440  $[(M+H)^+, C^{135}]$ , 442  $[(M+H)^+, C^{137}]$ .

参考例 3 7 8 と同様に参考例 3 7 9 ~ 参考例 3 8 4 に示す化合物を合成した。

#### 参考例 3 7 9

4-[[1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-3-イル] カルボニル] モルホリン トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.49-2.58 (1H, m), 2.64-2.75 (1H, m), 3.09-3.81 (11H, m), 3.93 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 4.76 (1H, dd,  $J = 10.7, 2.4$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.21 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.27 (1H, s), 8.29 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.58 (1H, s), 9.15 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  440 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 442 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

参考例 380

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -3-[(*N-tert*-ブトキシ) カルボニル] ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.58-2.70 (2H, m), 3.14-3.23 (1H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.64 (1H, d, *J* = 12.2 Hz), 3.97 (1H, d, *J* = 12.2 Hz), 4.05 (1H, dd, *J* = 10.2, 3.4 Hz), 7.74 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.21 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.27 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.29 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.57 (1H, s), 11.24 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  426 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 428 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

参考例 381

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -3-[(*N*-イソプロピル) カルバモイル] ピペラジン 塩酸塩

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.05-1.18 (6H, m), 2.60-2.77 (2H, m), 3.08-3.16 (1H, m), 3.30-3.41 (1H, m), 3.67 (1H, d, *J* = 12.2 Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 4.99 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.74 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.87 (1H, dd, *J* = 8.8, 1.5 Hz), 8.22 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.28 (1H, s), 8.31 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.58 (1H, s), 8.74 (1H, d, *J* = 7.3 Hz).

MS (FAB)  $m/z$  396 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 398 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

参考例 382

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -3-[[ (ピペリジン-1-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン 塩酸塩

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.45-1.90 (8H, m), 2.78 (1H, d, *J* = 16.1 Hz), 3.08-3.20

(1H, m), 3.20-3.60 (7H, m), 3.68-3.92 (3H, m), 7.58 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.85-7.98 (3H, m), 8.31 (1H, s), 9.09 (1H, br s), 11.32 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  436 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 438 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

### 参考例 383

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-[[N-(2-メトキシベンジル)]カルバモイル]ピペラジン 塩酸塩

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  2.69 (1H, t,  $J = 11.2$  Hz), 2.72-2.30 (1H, m), 3.08-3.16 (1H, m), 3.31-3.37 (1H, m), 3.68 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 4.05 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 4.14 (1H, dd,  $J = 10.3, 3.4$  Hz), 4.29 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 6.93 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.24 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.29 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.30 (1H, s), 8.32 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.59 (1H, s), 9.17 (1H, t,  $J = 5.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  474 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 476 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

### 参考例 384

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[[N-(2-メトキシエチル)]カルバモイル]ピペラジン

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  2.54-2.75 (2H, m), 3.02-3.51 (7H, m), 3.70 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.28 (1H, s), 8.31 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.58 (1H, s), 8.97 (1H, t,  $J = 5.4$  Hz), 10.01 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  412 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 414 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

## 参考例 3 8 5

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-[カルバモイルメチル]ピペラジン  
ン 塩酸塩

1-*tert*-ブトキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン (800 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解させ、ピリジン (0.85 ml)、炭酸水素アンモニウム (417 mg)、ジ*tert*-ブトキシカーボネート (1.15 g) を加え室温で7時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮したのち、残さにジクロロメタンを加え1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でそれぞれ1回ずつ洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さにエタノール性飽和塩酸 (30 ml) を加えたのち溶液を減圧下濃縮した。析出した固体をエタノールで洗浄しながらろ取して除いたのち、ろ液を減圧下濃縮した。残さをメタノール中で結晶化させ、標題化合物 (426 mg) を無色固体として得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3185, 2917, 2684, 2607, 1677, 1342, 1299, 1170, 1155, 1135, 755, 692, 578.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  2.58-2.65 (1H, m), 2.72-2.83 (1H, m), 3.12-3.21 (1H, m), 3.30-3.48 (3H, m), 3.55-3.81 (1H, m), 7.21 (1H, br s), 7.66 (1H, br s), 7.73 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.26 (1H, s), 8.29 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.56 (1H, s), 9.02-9.23 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  368 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 370 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

## 参考例 3 8 6

1-(3-フリル)-2-ニトロエチレン

3-フルアルデヒド (10.0 g)のエタノール(200 ml)溶液に室温にてニトロメタン (6.37 g)を加え、0℃にて10N-水酸化ナトリウム水溶液(11.0 ml)を滴下し、1時

間攪拌した。反応混液を 15%塩酸水溶液(500 ml)にあげ、生じた沈殿物を濾取後、乾燥し、黄白色粉体として標題化合物(8.01 g)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.57 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J=13.4$  Hz), 7.52 (1H, br s), 7.83 (1H, br s), 7.94 (1H, d,  $J=13.4$  Hz).

### 参考例 387

#### 2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(3-フリル)エタン

水素化リチウムアルミニウム(2.20 g)をテトラヒドロフラン(170 ml)に懸濁させ、そこに 1-(3-フリル)-2-ニトロエチレン (8.00 g) のテトラヒドロフラン(80 ml)溶液を室温で 2 時間かけて滴下し、30 分攪拌した。反応液を 0℃に冷却し、酢酸エチル(50 ml)を滴下後、水(10 ml)を滴下し、徐々に昇温しながら 30 分攪拌した。酢酸エチルを用いてセライト濾過し、濾液を濃縮後、得られた残渣を塩化メチレン(200 ml)に溶解し、ジ-*t*-ブチルジカルボナート(12.6 g)を室温にて加え、1 時間攪拌した。反応混液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 400 g、ヘキサン：酢酸エチル=15:1 → 8:1)を用いて精製し、淡黄色透明オイル状物質として標題化合物(4.30 g)を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (9H, s), 2.61 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.25-3.37 (2H, m), 4.57 (1H, br s), 6.29 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.37 (1H, s).

### 参考例 388

#### 6-(*t*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[2,3-*c*]ピリジン

2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(3-フリル)エタン(2.20 g)のトルエン(300 ml)溶液にパラホルムアルデヒド(625 mg)及び *p*-トルエンスルホン酸(49.5 mg)を加え、ディーン-スタークを用いて脱水しながら 2 時間加熱還流した。室温まで放冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200 ml)及び酢酸エチル(200 ml)を加え、分液し、水層を酢酸エチル(100 ml)で抽出した。有機層を合わ

せて飽和食塩水(100 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 100 g、ヘキサン：酢酸エチル=15：1 → 10：1)を用いて精製し、白色固体として標題化合物(1.04 g)を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3145, 3005, 2976, 2925, 2862, 1695, 1448, 1419, 1365, 1279, 1228, 1165, 1124, 912, 895, 758.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 2.52 (2H, br s), 3.63 (2H, br s), 4.44 (2H, s), 6.25 (1H, s), 7.29 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  224  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ , 168  $[(\text{M}+\text{H}-\text{isobutene}(56))^+]$ .

#### 参考例 389

##### 6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[2,3-c]ピリジン

6-(*t*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[2,3-c]ピリジン(1.05 g)に、室温にて、飽和塩酸メタノール溶液(30 ml)を加え、2時間攪拌後、反応液を濃縮し、残渣を得た。この残渣を塩化メチレン(20 ml)に懸濁させ、メタノール(20 ml)、トリエチルアミン(1.31 ml)、酢酸(810 $\mu$ l)、ホルムアルデヒド(37%水溶液, 610 $\mu$ l)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.51 g)を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液(100 ml)及び塩化メチレン(20 ml)を加え分液し、水層を塩化メチレン(3 x 10 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 50 g, 塩化メチレン：アセトン=1：1 → 1：2 → 塩化メチレン：メタノール=10：1)を用いて精製し、無色透明オイル状物質として標題化合物(434 mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.48 (3H, s), 2.56 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 2.67 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 3.48 (2H, s), 6.23 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.25 (1H, s).



## 参考例 390

## 3-アミノアクリルアルデヒド

イソキサゾール(5.00 g)のメタノール(100 ml)溶液に室温にてラネーニッケル(日興化学 R-100) (約 1.0 g) を加え、水素雰囲気下(3.05-2.65 kg/cm<sup>2</sup>)、3 時間攪拌した。反応混液をセライト濾過し、濾液を濃縮し、残渣を得た。この残渣をクロロホルム-ヘキサン系で再沈殿行うことにより黄色固体として標題化合物(4.91 g, 69.1 mmol, 95 %)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.60-5.20 (2H, br), 5.45 (1H, dd, J= 12.7, 8.3 Hz), 7.15 (1H, d, J= 12.7 Hz), 9.18 (1H, d, J= 8.3 Hz).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  5.55 (1H, dd, J= 12.2, 9.3 Hz), 7.59 (1H, d, J= 12.2 Hz), 8.98 (1H, d, J= 9.3 Hz).

## 参考例 391

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン

1-ベンジル-4-ピペリドン (3.80 g)及び 3-アミノアクリルアルデヒド (2.10 g) にトリエチルアミン(1.50 ml)及び酢酸ピリジニウム(30.0 mg)を加え、120℃にて加熱攪拌した。22 時間後、反応混液を室温まで放冷し、得られた褐色カラム状物質を 3N-塩酸水溶液に溶解し、クロロホルム(2 x 50 ml)で抽出した。この水層に飽和炭酸ナトリウム水溶液(50 ml)を加えた後、クロロホルム(3 x 60 ml)で抽出した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣を得た。この残渣を蒸留し(0.90 mmHg, 145-150 °C)、淡黄色透明オイル状物質として 6-ベンジル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジンと原料である 1-ベンジル-4-ピペリドンの約 3 : 2 の混合物(1.98 g)を得た。

この混合物を酢酸(25 ml)に溶解し、10%パラジウム-炭素(500 mg)を加え、水素雰囲気下(約 1 atm)、50~60℃にて激しく攪拌した。2 時間後、反応混液を放冷後、濾過し、濾液を濃縮することにより無色透明オイル状物質として 5,6,7,8-

テトラヒドロ-1,6-ナフチリジンを含む残渣を得た。

この残渣をトルエン(20 ml)に溶解し、40%水酸化ナトリウム水溶液(30 ml)及びジ-*tert*-ブチルジカーボナート(3.20 g, 14.7 mmol)を室温にて加えた。10 分間攪拌後、水(30 ml)及びトルエン(20 ml)を加え分液し、水層をトルエン(30 ml)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(50 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 50 g, 塩化メチレン：酢酸エチル= 5 : 1 → 3 : 1)を用いて精製し、無色透明オイル状物質として標題化合物(981 mg)を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2974, 1693, 1577, 1454, 1419, 1392, 1365, 1288, 1259, 1241, 1228, 1161, 1119, 1097, 989, 930, 881, 862, 789, 768, 737.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (9H, s), 3.01 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 3.76 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.59 (2H, s), 7.13 (1H, dd,  $J=7.8, 4.9$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.43 (1H, d,  $J=4.9$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  235  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ , 179  $[(\text{M}+\text{H})^+ - \text{isobutene}(56)]$ .

### 参考例 392

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-1-オキシド  
6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン (1.72 g) の塩化メチレン(40 ml)溶液にメタクロロ過安息香酸(3.80 g)を 0℃にて加え、攪拌した。30 分後、反応混液にジメチルスルフィド(1.62 ml)を加え、室温にて 30 分攪拌した。この反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(150 ml)及び塩化メチレン(30 ml)を加え分液し、水層を塩化メチレン(3 x 30 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 100 g, 塩化メチレン：メタノール=20 : 1 → 10 : 1)を用いて精製し、無色透明オイル状物質として標題化合物(1.80 g, 7.19 mmol, 98 %)を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2976, 2929, 2860, 1697, 1431, 1365, 1263, 1240, 1167, 1115, 1028, 910, 771.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (9H, s), 3.05 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 3.75 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.59 (2H, s), 7.04 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.14 (1H, dd,  $J=8.8, 5.9$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J=5.9$  Hz).

### 参考例 393

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-シアノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-1-オキシド (760 mg)の塩化メチレン(15 ml)溶液に室温にてトリメチルシリルシアニド (610  $\mu\text{l}$ )を加え 5 分攪拌した後、反応混液に *N,N*-ジメチルカルバミルクロリド (420  $\mu\text{l}$ )を加え 41 時間攪拌した。この反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)及びクロロホルム(30 ml)を加え分液し、水層をクロロホルム(30 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 50 g, 塩化メチレン：酢酸エチル=6：1  $\rightarrow$  2：1)を用いて精製し、白色固体として標題化合物(697 mg)を得た。この白色固体をヘキサンー塩化メチレン系で再結晶を行うことにより、無色針状結晶を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2978, 2933, 2235, 1693, 1685, 1572, 1477, 1458, 1415, 1365, 1267, 1238, 1169, 1161, 1124, 1097, 935, 839, 768.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (9H, s), 3.05 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 3.77 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.67 (2H, s), 7.54 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  260  $[(M+H)^+]$ , 204  $[(M+H)^+ \text{-isobutene}(56)]$ .

元素分析： $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ として

計算値：C, 64.85; H, 6.61; N, 16.20.

実測値：C, 64.89; H, 6.60; N, 16.57.

## 参考例 3 9 4

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-シアノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン (1.25 g) のメタノール (40 ml) に室温にて濃塩酸 (40 ml) を加え 100℃ にて 3 時間攪拌した。この反応混液を室温まで放冷後、攪拌されたテトラヒドロフラン (150 ml) 及び炭酸ナトリウム (40 g) 水溶液 (250 ml) に徐々にあけジ-*tert*-ブチルジカーボナート (1.58 g, 7.23 mmol) を室温にて加えた。30 分間攪拌後、反応混液に水 (200 ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100 g, 塩化メチレン : 酢酸エチル = 3 : 1 → 1 : 1) を用いて精製し、無色オイル状物質として標題化合物 (955 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (9H, s), 3.12 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.77 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 4.00 (3H, s), 4.67 (2H, s), 7.57 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz).

## 参考例 3 9 5

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[[4-(クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン (955 mg) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、室温にて、3N-水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、2 時間攪拌後、反応液に硫酸アンモニウム (16.0 g) を加え、さらに、濃塩酸を加え pH4 にし、クロロホルム (2 x 20 ml) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、白色固体として 6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-カルボ



ン酸の残渣(874 mg)を得た。この残渣の N,N-ジメチルホルムアミド(40 ml)溶液に、塩化メチレン(40 ml)及び 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン塩酸塩(1.42 g)を溶解し、室温にて 1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(785 mg)及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(555 mg)を加え、0℃にてジイソプロピルエチルアミン(1.71 ml)を加えた。室温にて終夜攪拌後、反応液に 10%クエン酸水溶液(200 ml)及び塩化メチレン(100 ml)を加え分液し、有機層を塩化メチレン(50 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 100 g, 塩化メチレン:アセトン=10:1 → 5:1)を用いて精製し、得られた白色固体を塩化メチレン-メタノール-水系で再沈殿を行い、濾取後、水で洗浄し白色固体として表記化合物(1.44 g)を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2978, 2924, 2846, 1697, 1637, 1577, 1479, 1454, 1432, 1365, 1340, 1238, 1166, 733, 577.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (9H, s), 2.92 (2H, t,  $J=5.7$  Hz), 3.11 (2H, br t,  $J=4.4$  Hz), 3.23 (2H, br t,  $J=4.4$  Hz), 3.74 (2H, t,  $J=5.7$  Hz), 3.78 (2H, br t,  $J=4.4$  Hz), 3.90 (2H, br t,  $J=4.4$  Hz), 4.59 (2H, s), 7.42 (1H, br d,  $J=7.8$  Hz), 7.47 (1H, br d,  $J=7.8$  Hz), 7.58 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J=2.0, 8.5$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.92-7.95 (2H, m), 8.30 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  571  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$ , 515  $[(\text{M}+\text{H})^+ \text{-isobutene}(56), \text{Cl}^{35}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$ として

計算値: C, 58.89; H, 5.47; N, 9.81; Cl, 6.21; S, 5.61.

実測値: C, 58.59; H, 5.61; N, 9.84; Cl, 6.53; S, 5.66.

### 参考例 396

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)プロパノール

N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-セリン メチルエステル (13.8 g)の N,N-ジメチルホルムアミド(140 ml)溶液に室温にてイミダゾール(6.43 g)を加え、0℃にて tert-ブチルジフェニルシリルクロリド(19.7 ml)を加え、室温で 39 時間攪拌した。反応混液に酢酸エチル(200 ml)及び水(600 ml)を加え分液し、水層を酢酸エチル(100 ml)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(100 ml)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、残渣を得た。この残渣を精製すること無く、テトラヒドロフラン(100 ml)及びメタノール(100 ml)に溶解し、0℃にて水素化ホウ素ナトリウム(7.20 g)を徐々に加えた。0℃にて 2 時間攪拌後、室温にて 1 時間攪拌し、反応混液に酢酸エチル(100 ml)、飽和塩化アンモニウム水溶液(300 ml)及び水(300 ml)を加え分液し、水層を酢酸エチル(100 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 500 g、ヘキサン：酢酸エチル=10:1 → 1:1)を用いて精製し、白色固体として表記化合物(24.9 g)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.07 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.39 (1H, br s), 3.63-3.85 (5H, m), 5.07 (1H, br s), 7.35-7.48 (6H, m), 7.60-7.67 (4H, m).

#### 参考例 397

##### 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)プロパノール

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)プロパノール(3.03 g)の塩化メチレン(100 ml)溶液に室温にてデスーマーチン ペリオディナン(3.60 g)を加え 30 分攪拌した。反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 ml)及び 10%亜硫酸ナトリウム水溶液(50 ml)を加え分液し、水層をジエチルエーテル(50 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル

150 g、ヘキサン：酢酸エチル＝4：1 → 3：1)を用いて精製し、無色透明オイル状物質として標題化合物(2.97 g)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.03 (9H, s), 1.46 (9H, s), 3.93 (1H, dd,  $J=3.9, 10.3$  Hz), 4.18 (1H, d,  $J=2.9, 10.3$  Hz), 4.27-4.35 (1H, m), 5.33-5.43 (1H, m), 7.32-7.48 (6H, m), 7.55-7.63 (4H, m), 9.66 (1H, s).

### 参考例 398

1,5-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ)メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]ピリジン

ジイソプロピルアミン(2.35 ml)のテトラヒドロフラン(40 ml)溶液に 0℃にて *n*-ブチルリチウム(1.66*N* ヘキサン溶液、9.20 ml)を加え 30 分攪拌した反応液に、-78℃にて *N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン(2.77 g)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液を加え 1.5 時間攪拌した。この反応液に-78℃に冷却した 2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ)プロパナール(2.97 g)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液を滴下後、徐々に昇温し、13 時間攪拌した。水(150 ml)及びジエチルエーテル(350 ml)を加え分液し、水層をジエチルエーテル(100 ml)で抽出した。有機層を合わせて水(100 ml)及び飽和食塩水(3 x 100 ml)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣を塩化メチレン(20 ml)に溶解し、濃塩酸を滴下し、pH5 に調製し、1 時間攪拌した。さらに濃塩酸を滴下し pH4 とし、1 時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 ml)及び塩化メチレン(20 ml)を加え分液し、水層をジエチルエーテル(2 x 50 ml)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(50 ml)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 150 g、ヘキサン：酢酸エチル＝8：1 → 4：1)を用いて精製し、無色透明カラメル状物質として標題化合物(2.20 g)を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 2931, 2856, 1738, 1697, 1473, 1427, 1392, 1367, 1350, 1331,



1232, 1167, 1144, 1109, 1066, 822, 739.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.08 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.49 (9H, s), 2.89 (2H, br s), 3.64 (2H, br s), 4.32 (2H, s), 4.85 (2H, br s), 6.12 (1H, s), 7.30-7.48 (6H, m), 7.60-7.75 (4H, m).

MS (FAB/m-NBA/NaCl)  $m/z$  613 [(M+Na) $^+$ ].

#### 参考例 399

1,5-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-ヒドロキシメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-*c*]ピリジン

1,5-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ)メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-*c*]ピリジン(2.10 g)のピリジン(20 ml)溶液に0℃にてフッ化水素-ピリジン混合物(5.0 ml)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を攪拌された酢酸エチル(50 ml)及び氷水(300 ml)にあけた後、分液し、水層を酢酸エチル(50 ml)で抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 ml)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 150 g、ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1)を用いて精製し、無色透明カラメル状物質として標題化合物(882 mg)を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3432, 2976, 2931, 1736, 1695, 1419, 1365, 1350, 1323, 1234, 1167, 1144, 1105, 754.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (9H, s), 1.60 (9H, s), 2.85 (2H, br s), 3.45-3.70 (1H, br), 3.64 (2H, br s), 4.29 (2H, s), 4.59 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 6.01 (1H, s).

MS (FAB/m-NBA/NaCl)  $m/z$  375 [(M+Na) $^+$ ].

#### 参考例 400

1,5-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-ホルミル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ

## [3,2-c]ピリジン

1,5-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-ヒドロキシメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]ピリジン(14.0 mg)の塩化メチレン(2.0 ml)溶液に室温にてデスマーチン ペリオディナン(34.0 mg)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(10 ml)、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液(10 ml)、及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 ml)を加え分液し、水層を酢酸エチル(10 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2：1)を用いて精製し、無色透明カラメル状物質として標題化合物(9.8 mg)を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 2976, 2933, 1741, 1697, 1660, 1479, 1413, 1367, 1346, 1298, 1281, 1234, 1165, 1146, 1103, 895, 850, 768.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 1.63 (9H, s), 2.96 (2H, br t,  $J=5.4$  Hz), 3.68 (2H, br t,  $J=5.4$  Hz), 4.37 (2H, s), 6.97 (1H, s), 10.14 (1H, br s).

MS (FAB/*m*-NBA)  $m/z$  351 [(*M*+*H*) $^+$ ], 295 [(*M*+*H*-isobutene(56)) $^+$ ],  
239 [(*M*+*H*-2 x isobutene(56)) $^+$ ].

## 参考例 401

1,5-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]ピリジン

1,5-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-ホルミル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]ピリジン (44.0 mg)の *tert*-ブタノール(2.0 ml)溶液に、室温にて、2-メチル-2-ブテン(150  $\mu\text{l}$ )及び亜塩素酸ナトリウム(102 mg)とリン酸二水素ナトリウム(135 mg)の水(6.0 ml)溶液を加えた。21時間攪拌後、反応液にジエチルエーテル(10 ml)及び水(10 ml)を加え、硫酸アンモニウムを飽和するまで加え分液し、ジエチルエーテル(10 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで

乾燥後、減圧下濃縮し、白色泡状物質として 1,5-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]ピリジン-2-カルボン酸の残渣を得た。この残渣の *N,N*-ジメチルホルムアミド(2.0 ml)溶液に、塩化メチレン(2.0 ml)及び 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン塩酸塩(55.0 mg)を溶解し、室温にて 1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(30.5 mg)及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(21.5 mg)を加え、0℃にてジイソプロピルエチルアミン(67.0 ml)を加えた。室温にて終夜攪拌後、反応液に 10%クエン酸水溶液(10 ml)及び塩化メチレン(10 ml)を加え分液し、有機層を塩化メチレン(10 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー（塩化メチレン：アセトン＝10：1）を用いて精製し、得られた白色固体を塩化メチレン－メタノール－水系で再沈殿を行い、濾取後、水で洗浄し無色透明カラメル状物質として表記化合物(50.0 mg)を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2981, 2929, 2860, 1743, 1693, 1647, 1456, 1421, 1367, 1348, 1325, 1279, 1236, 1165, 1103, 955, 945, 729.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.32 (9H, s), 1.46 (9H, s), 2.83 (2H, br t,  $J = 5.6$  Hz), 3.04 (2H, br), 3.17 (2H, br), 3.55 (2H, br), 3.62 (2H, br t,  $J = 5.6$  Hz), 3.82 (2H, br), 4.25 (2H, s), 5.94 (1H, s), 7.59 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.8$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J = 1.7, 8.5$  Hz), 7.87-7.98 (3H, m), 8.30 (1H, br s).

MS (FAB/*m*-NBA/NaCl)  $m/z$  681 [ $(\text{M}+\text{Na})^+$ ], 581 [ $(\text{M}+\text{Na}-\text{Boc}(100))^+$ ],  
525 [ $(\text{M}+\text{Na}-\text{Boc}(100)-\text{isobutene}(56))^+$ ].

#### 参考例 402

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-カルボン酸 リチウ

ム塩 (293 mg) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に 1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペラジン (294 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (214 mg) 及び塩酸 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (303 mg) を室温にて加えた。38 時間攪拌後、反応混液に塩化メチレン (20 ml) 及び水 (200 ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (3 x 10 ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : アセトン = 2 : 1) を用いて精製し、淡黄色カラメル状物質として標題化合物 (300 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 2.51 (3H, s), 2.83, (2H, t,  $J = 5.7$  Hz), 2.94 (2H, t,  $J = 5.7$  Hz), 3.53 (4H, t,  $J = 5.2$  Hz), 3.71 (2H, s), 3.75 (2H, br s), 4.38 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  367 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ , 311 ( $\text{M} - \text{isobutene} + \text{H}$ ) $^+$ , 267 ( $\text{M} - \text{Boc} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### 参考例 403

##### チアゾロ [4, 5-*c*] ピリジン

3-(*tert*-ブトキシアミノ)-4-メルカプトピリジン (9.20 g) をギ酸 (60 ml) に溶解させ、4 時間加熱還流させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに 5 規定水酸化カリウム水溶液 (100 ml) を加えたのち、エーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下留去した。残さにジエチルエーテルを加え、析出した固体をろ取り標題化合物を無色固体 (3.97 g) として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 8.60 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 9.07 (1H, s), 9.46 (1H, s).

#### 参考例 404

##### 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-*c*] ピリジン

チアゾロ [4, 5-*c*] ピリジン (700 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (80 ml) に溶解させ、よう化メチル (0.65 ml) を加えた後、80 °C で 4 時間加熱撹拌させた。反応液を減圧下濃縮したのち、残さを水 (100 ml) に溶解させ水素化ホウ素ナトリウム (583 mg) を加え室温で 1 時間撹拌させた。反応液に飽和炭酸カリウム水溶液を加え、エーテルで抽出した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 25 : 1) により精製し、標題化合物 (596 mg) を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.52 (3H, s), 2.77 (2H, t, *J* = 5.4 Hz), 2.92-3.00 (2H, m), 3.69 (2H, t, *J* = 2.0 Hz), 8.61 (1H, s).

MS (FAB) *m/z* 155 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 参考例 405

5-メチル -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-*c*] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-*c*] ピリジン (583 mg) を無水テトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、-78 °C で *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.54 M, 2.70 ml) を滴下し 10 分撹拌させたのち 0 °C まで昇温させ 30 分撹拌させた。反応液を-78 °C まで冷却させたのち炭酸ガスを 15 分吹き込み、室温まで昇温させた。反応液を減圧下濃縮し標題化合物 (820 mg) を淡褐色泡状固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.38 (3H, s), 2.64 (2H, br s), 2.80 (2H, br s), 3.44 (2H, br s).

MS (FD) *m/z* 199 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 参考例 406

チアゾロ [4, 5-*c*] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

参考例 405 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.07 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 8.48 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 9.22 (1H, s).

## 参考例 407

5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-*c*] ピリジン

参考例 404 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.16 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.80-2.92 (4H, m), 2.95-3.03 (1H, m), 3.83 (2H, t,  $J = 2.0$  Hz), 8.60 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  183 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

## 参考例 408

5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-*c*] ピリジン-2-カルボン酸  
リチウム塩

参考例 405 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.64 (2H, br s), 2.80 (2H, br s), 3.44 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  227 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

## 参考例 409

## 1-ベンゾイル-3-ブロモ-2-メチル-4-ピペリドン

シアン化銅 (197 mg) をジエチルエーテル (50 ml) に懸濁させ、-78 °C でメチルリチウムのジエチルエーテル溶液 (1.10 モル, 4.00 ml) を滴下し 0 °C まで昇温させた。反応液を 10 分間攪拌させ、再度-78 °C まで冷却した。*N*-ベンゾイルアザシクロヘキサ-2-エン-4-オン (400 mg) (*Can. J. Chem.*, 1981, 3136-3140) のジエチルエーテル溶液 (5 ml) を-78 °C で滴下し 30 分攪拌させた。反応液に

トリメチルシリルクロライド (0.53 ml, 4.20 mmol) を滴下したのち、室温まで昇温させた。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えたのち、酢酸エチルで抽出した。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。残さをアセトン (10 ml) に溶解させ、氷冷下で、酢酸ナトリウム (135 mg)、水 (2 ml)、*N*-ブromoコハク酸イミド (292 mg) を加え室温で一晩攪拌させた。反応液に 2 モルチオ硫酸ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え 30 分攪拌させたのち酢酸エチルを加え、有機層を分取した。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) により精製し、標題化合物 (240 mg) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.39 (3H, d,  $J=7.3$  Hz), 2.20-2.40 (1H, m), 2.65 (1H, br s), 3.18-3.58 (2H, m), 4.01 (1H, br s), 4.15-4.62 (1/2H, m), 4.80-5.28 (1/2H, m), 7.40-7.55 (5H, m).

MS (FAB)  $m/z$  296 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{Br}^{79}$ ), 298 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{Br}^{81}$ ).

#### 参考例 410

##### 6-ベンゾイル-7-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*d*] ピリジン

1-ベンゾイル-2-メチル-3-ブromo-4-ピペリドン (240 mg) をブタノール (20 ml) に溶解させ、チオホルムアミド (160 mg) を加え 100 °C で 2.5 時間攪拌させた。反応液を室温まで冷却させたのち、セライトろ過しろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水でそれぞれ洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) により精製し、標題化合物 (56 mg) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.39 (3H, d,  $J=5.6$  Hz), 2.88-3.10 (2H, m), 3.41 (1H, br s), 3.94 (1H, br s), 5.97 (1H, br s), 7.38-7.48 (5H, m), 8.70 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  259 (M+H)<sup>+</sup>.

参考例 4 1 1

6-*tert*-ブトキシカルボニル-7-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン

水素化ナトリウム (60% 油性、270 mg) を氷冷下でブタノール (70 ml) に加え 30 分攪拌した。反応液に 6-ベンゾイル-7-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン (240 mg) のブタノール溶液 (5 ml) を加え、4 日間加熱還流させた。反応液に水 (5 ml) を加え 30 分加熱還流させたのち、室温まで冷却しジ-*tert*-ブチル ジカルボネート (883 mg) を加え室温で 8 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに 3 規定 塩酸 (10 ml) と酢酸エチルを加え分配し、有機層を分取した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去したのち、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) により精製し、標題化合物 (168 mg) を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46 (3H, d,  $J$  = 5.6 Hz), 1.49 (9H, s), 2.85-2.92 (2H, m), 3.10 (1H, m), 4.27-4.50 (1H, m), 5.23-5.52 (1H, m), 8.65 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  255 (M+H)<sup>+</sup>.

参考例 4 1 2

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-7-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

参考例 4 0 5 と同様に標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.38-1.40 (3H, m), 1.43 (9H, s), 2.60-2.82 (2H, m), 3.11 (1H, br s), 4.15 (1H, br s), 5.10-5.32 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  298 M<sup>+</sup>.



## 参考例 4 1 3

## 4-エトキシカルボニルチアゾール

ホルムアミド (100 ml) を氷冷下攪拌し、五硫化ニリン (27.48 g) を固体のまま加えた。室温で一晩攪拌した。水 (200 ml) を加え、ついでジエチルエーテルで抽出 (8 x 200 ml) し、集めた有機層を飽和食塩水で洗った。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、黄色油状物としてチオホルムアミド (35.8 g) を得た。この油状物に、攪拌しながら臭化ピルビン酸エチルを (20.0 g) 加えた。反応液にエタノール (100 ml) を加え、その後さらに臭化ピルビン酸エチル (45.04 g) を加え、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、塩化メチレンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、茶色油状物として標題化合物 (42.73 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 4.45 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 8.26 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.86 (1H, d,  $J=2.0$  Hz).

MS (EI)  $m/z$  157  $\text{M}^+$ .

## 参考例 4 1 4

## 4-ホルミルチアゾール

4-エトキシカルボニルチアゾール (15.2 g) を乾燥テトラヒドロフラン (150 ml) に溶かし、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却した。ここに水素化ジイソブチルアルミニウム (0.95 モル ヘキサン溶液, 102 ml) を滴下し、 $-78^\circ\text{C}$  を保ち 1 時間攪拌した。メタノール (20 ml) を加え、室温まで昇温した後、セライトろ過した。沈殿をテトラヒドロフラン、酢酸エチルで洗浄し、さらに沈殿を飽和塩化アンモニウム水溶液に加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせ、溶媒を減圧下留去した後、塩化メチレンに溶かし、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、黄色固体として標題化合物 (7.37 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.27 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.92 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 10.15 (1H, s).

MS (EI)  $m/z$  113  $\text{M}^+$ .

#### 参考例 4 1 5

##### 4-(2-ニトロ-1-プロペニル)チアゾール

4-ホルミルチアゾール (10.9 g)をイソプロピルアルコール (100 ml) に溶かし、フッ化カリウム (280 mg)、ニトロメタン (14.46 g)を加え、60-65℃で2時間攪拌し、その後、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をベンゼン (50 ml) に溶かし、無水酢酸 (12.29 g)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (588 mg) を加え、2 時間緩やかに加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、塩化メチレンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、鮮黄色の結晶として標題化合物 (8.73 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.78 (3H, d,  $J = 0.5$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.03 (1H, m), 8.92 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

MS (EI)  $m/z$  170  $\text{M}^+$ .

#### 参考例 4 1 6

##### 4-[2-[*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル]チアゾール

氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (2.41 g)を乾燥させたテトラヒドロフラン (50 ml)へ加えた。この懸濁液へ 4-(2-ニトロ-1-プロペニル)チアゾール (10.8 g)の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (90 ml) を滴下した。同温で40分攪拌した後、硫酸ナトリウム 10 水和物 (15 g) を加え、室温で45分攪拌した。セライトろ過し、沈殿から有機物を熱メタノールで抽出した。有機層を合わせて溶媒を減圧下留去し、残渣に塩化メチレン (50 ml)、炭酸ナトリウム (3.4 g)、ジ-*tert*-ブチル ジ

カルボナート (13.86 g) を加え、2 時間室温で攪拌した。水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Φ4 X 20 cm, ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 → 3 : 2) で精製し、茶色油状物として標記化合物 (2.86 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.13, 1.16 (total 3H, d each,  $J = 6.6, 6.4$  Hz), 1.42 (9H, s), 2.91-3.09 (2H, m), 4.00-4.11 (1H, m), 5.03-5.08 (1H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 8.75-8.77 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  243 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 参考例 4 1 7

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン

4-[2-[*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル]チアゾール (1.07 g) をエタノール (26 ml) に溶かし、パラホルムアルデヒド (90% を 2.94 g)、1 規定塩酸エタノール溶液 (13 ml) を加え、封管に入れ 100℃ で 28 時間攪拌した。途中、室温まで冷却して蓋をゆるめ、封管内圧を下げる操作を数回行った。その後溶媒を減圧下留去し、塩化メチレン (18 ml)、トリエチルアミン (2.6 ml)、ジ-*tert*-ブチルジカルボナート (1.45 g) を加え、室温で 3 時間攪拌した。水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルを担体として用いるカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、淡黄色固体の標記化合物 (625 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.49 (9H, s), 2.77 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz), 3.09-3.14 (1H, m), 4.21 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 4.84 (1H, br s), 5.06 (1H, br s), 8.69 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  255 ( $M + H$ ) $^+$ .

## 参考例 4 1 8

4-ホルミル-2-(*trans*- $\beta$ -スチリル)オキサゾール

4-エトキシカルボニル-2-(*trans*- $\beta$ -スチリル)オキサゾール (8.57 g)

(*J. Org. Chem.* 1996, 61, 6496-6497) の塩化メチレン (80 ml) 溶液に、-78 °C にて水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 モル ヘキサン溶液, 66.0 ml) を滴下した。15 分攪拌後、メタノール (11 ml) を滴下し 1 時間で室温まで昇温した。反応混液をセライト濾過し、得られたペースト状物質を酢酸エチル (200 ml) 及び飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 ml) に溶解し、分液後、水層を塩化メチレン (2 x 100 ml) で抽出した。有機層を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) 及び飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し、セライト濾過時の濾液と合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: 酢酸エチル = 5:1 → 塩化メチレン: メタノール = 10:1) を用いて精製し、無色針状結晶として標題化合物 (5.86 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.96 (1H, d,  $J$  = 16.6 Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 7.56 (2H, d,  $J$  = 6.4 Hz), 7.67 (1H, d,  $J$  = 16.6 Hz), 8.26 (1H, s), 9.98 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  200 ( $M + H$ ) $^+$ .

## 参考例 4 1 9

2-(*trans*- $\beta$ -スチリル)-4-ビニルオキサゾール

臭化(メチル)トリフェニルホスホニウム (8.16 g, 22.8 mmol) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液に、0 °C にて *n*-ブチルリチウム (1.54 規定ヘキサン溶液, 14.2 ml) を滴下し室温で 30 分攪拌した。反応混液を再び 0 °C に冷却し、4-ホルミル-2-(*trans*- $\beta$ -スチリル)オキサゾール (3.64 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を加え、室温に昇温した。2 時間攪拌後、水 (200 ml) 及び酢酸エチル (100 ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を合わ

せて飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 → 3 : 1) を用いて精製し、淡黄色オイルとして標題化合物 (2.84 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.33 (1H, dd,  $J=10.7, 1.5$  Hz), 5.98 (1H, dd,  $J=17.6, 1.5$  Hz), 6.56 (1H, dd,  $J=17.6, 10.7$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J=16.6$  Hz), 7.31-7.42 (3H, m), 7.49-7.56 (4H, m).

MS (FAB)  $m/z$  198 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 参考例 4 2 0

##### 4-(2-ヒドロキシエチル)-2-(*trans*- $\beta$ -スチリル)オキサゾール

2-(*trans*- $\beta$ -スチリル)-4-ビニルオキサゾール (13.0 g) のテトラヒドロフラン (500 ml) 溶液に、0  $^{\circ}\text{C}$  にて、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン (0.5 モル テトラヒドロフラン溶液, 158 ml) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混液に 0  $^{\circ}\text{C}$  にて、水 (10 ml)、3 規定水酸化ナトリウム水溶液 (80 ml) 及び過酸化水素水 (80 ml) を順次滴下し、室温にて 6 時間攪拌した。反応混液に水 (600 ml) 及び酢酸エチル (200 ml) を加え分液後、水層を酢酸エチル (200 ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (200 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 → 酢酸エチルのみ) を用いて精製し、無色固体として標題化合物 (14.1 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.69 (1H, br s), 2.80 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 3.90-3.97 (2H, m), 6.91 (1H, d,  $J=16.6$  Hz), 7.30-7.42 (4H, m), 7.43-7.56 (3H, m).

MS (FAB)  $m/z$  216 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 参考例 4 2 1

*N*-[2-[2-(*trans*- $\beta$ -スチリル)オキサゾール-4-イル]エチル]フタルイミド

4-(2-ヒドロキシエチル)-2-(*trans*- $\beta$ -スチリル)オキサゾール (292 mg) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液にフタルイミド (200 mg)、トリフェニルホスフィン (357 mg) 及びアゾジカルボン酸ジエチル (214  $\mu$ l) を室温にて加え、4時間攪拌した。反応混液の溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) を用いて精製し、無色固体として標題化合物 (447 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.98 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.03 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz), 7.28-7.45 (5H, m), 7.48 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.71 (2H, dd,  $J = 5.4$ , 2.9 Hz), 7.84 (2H, dd,  $J = 5.4$ , 2.9 Hz).

MS (FAB)  $m/z$  345 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 参考例 4 2 2

4-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-2-(*trans*- $\beta$ -スチリル)オキサゾール

*N*-[2-[2-(*trans*- $\beta$ -スチリル)オキサゾール-4-イル]エチル]フタルイミド (6.40 g) のエタノール (150 ml) 溶液にヒドラジン・1水和物 (1.50 ml) を室温にて加え、1時間攪拌後、再びヒドラジン・1水和物 (500  $\mu$ l) を室温にて加え、2時間攪拌した。反応混液に塩化メチレン (150 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 ml) 及びジ-*tert*-ブチルジカルボナート (13.4 g, 61.4 mmol) を室温にて加えた。30分攪拌後分液し、水層を塩化メチレン (50 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1  $\rightarrow$  1 : 1) を用いて精製し、無色固体として標題化合物 (5.06 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (9H, s), 2.75 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.46 (2H, dt,  $J = 5.9$ , 6.6 Hz), 4.92 (1H, br s), 6.91 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz), 7.29-7.45 (4H, m), 7.48 (1H, d,

$J = 16.6$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  315 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

#### 参考例 4 2 3

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(*trans*- $\beta$ -スチリル)-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン

4-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-2-(*trans*- $\beta$ -スチリル)オキサゾール (190 mg) のトルエン (15 ml) 溶液にパラホルムアルデヒド (54.5 mg) 及び *p*-トルエンスルホン酸 (7.2 mg) を室温にて加えた。1 時間加熱還流した後、放冷し、反応混液に酢酸エチル (15 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 ml) を加え分液した。水層を酢酸エチル (10 ml) で抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1  $\rightarrow$  2 : 1) を用いて精製し、無色透明カラメル状物質として標題化合物 (153 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.50 (9H, s), 2.67 (2H, br s), 3.73 (2H, br s), 4.55 (2H, s), 6.90 (1H, d,  $J = 16.1$  Hz), 7.29-7.42 (3H, m), 7.46 (1H, d,  $J = 16.1$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  327 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

#### 参考例 4 2 4

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-ホルミル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(*trans*- $\beta$ -スチリル)-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン (803 mg) のテトラヒドロフラン (16 ml) 溶液にアセトン (8.0 ml)、水 (4.0 ml)、*N*-メチルモルホリンオキシド (577 mg) 及び四酸化オスミウム (0.039 モル水溶液, 3.20 ml) を室温にて加え、終夜攪拌した。反

応混液に酢酸エチル (50 ml) 及び 10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え分液後、水層を酢酸エチル (30 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣のテトラヒドロフラン (16 ml) 溶液にメタノール (8.0 ml)、水 (8.0 ml)、及びメタ過ヨウ素酸ナトリウム (790 mg) を室温にて加えた。3 時間攪拌後、反応混液に酢酸エチル (30 ml) 及び水 (50 ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (20 ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 → 2 : 1) を用いて精製し、無色透明ガラス状物質として標題化合物 (234 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (9H, s), 2.77 (2H, br s), 3.77 (2H, br s), 4.62 (2H, s), 9.70 (1H, s).

このアルデヒドは不安定であったため、直ちに次反応に用いた。

#### 参考例 4 2 5

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*d*]ピリジン.

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-ホルミル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*d*]ピリジン (225 mg) のメタノール (9.0 ml) 溶液にシアン化ナトリウム (220 mg) 及び二酸化マンガン (780 mg) を室温にて加え、30 分攪拌後、酢酸エチルを用いてセライト濾過をした。濾液を水 (50 ml) 及び飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 2 → 1 : 1) を用いて精製し、無色透明ガラス状物質として標題化合物 (120 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (9H, s), 2.73 (2H, br s), 3.74 (2H, br s), 4.01 (3H, s), 4.59 (2H, s).



MS (FAB)  $m/z$  283 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

参考例 4 2 6

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン (311 mg) のテトラヒドロフラン (8.0 ml) 溶液に水 (2.0 ml) 及び水酸化リチウム (25.0 mg) を室温にて加え、10 分攪拌後、減圧下溶媒を留去し、無色固体として標題化合物 (280 mg) を得た。この残渣は精製することなく、次反応に用いた。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1.42 (9H, s), 3.31 (2H, s), 3.60 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 4.42 (2H, s).

参考例 4 2 7

2-メトキシカルボニル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン (500 mg) の塩化メチレン (15 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (15 ml) を室温にて加え 10 分攪拌した。反応混液を減圧下濃縮し、得られた残渣に塩化メチレン (20 ml)、トリエチルアミン (495  $\mu$ l)、酢酸 (205  $\mu$ l)、ホルマリン (230  $\mu$ l) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (570 mg) を室温にて加えた。15 分間攪拌後、反応混液に塩化メチレン (20 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (3 x 20 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 20 : 1  $\rightarrow$  10 : 1) を用いて精製し、無色透明オイル状物質として標題化合物 (257 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.52 (3H, s), 2.72-2.78 (2H, m), 2.78-2.83 (2H, m), 3.61 (2H, t,  $J=1.7$  Hz), 4.00 (3H, s).

MS (FAB)  $m/z$  197 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### 参考例 4 2 8

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

2-メトキシカルボニル-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン (250 mg) のテトラヒドロフラン (8.0 ml) 溶液に水 (2.0 ml) 及び水酸化リチウム (30.0 mg) を室温にて加え、10 分攪拌後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣の *N,N*-ジメチルホルムアミド (4.0 ml) 溶液に 1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペラジン (260 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (189 mg) 及び塩酸 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (268 mg) を室温にて加えた。63 時間攪拌後、反応混液に塩化メチレン (20 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (2 x 10 ml) で抽出した。有機層を合わせて水 (150 ml) で洗浄し、さらに、この水層を塩化メチレン (3 x 10 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: アセトン = 1:1  $\rightarrow$  1:3) を用いて精製し、無色透明カラメル状物質として標題化合物 (359 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 2.51 (3H, s), 2.71 (2H, t,  $J=4.5$  Hz), 2.79 (2H, t,  $J=4.5$  Hz), 3.51 (4H, t,  $J=5.0$  Hz), 3.60 (2H, s), 3.75 (2H, t,  $J=5.0$  Hz), 4.22 (2H, t,  $J=5.0$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  351 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### 参考例 4 2 9

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-メチルチオ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (9.30 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に室温にて *N,N*-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (18.6 ml) を加え、3 日間加熱還流した。反応混液を室温まで放冷後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣のエタノール (120 ml) 溶液に室温にてメチルイソチオ尿素 硫酸塩 (19.5 g) 及びナトリウムエトキシド (13.2 g) を加え、5 時間加熱還流した。放冷後、反応混液に水 (700 ml) 及び酢酸エチル (200 ml) を加え分液し、水層を酢酸エチル (200 ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (200 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : アセトン = 20 : 1 → 15 : 1) を用いて精製し、無色透明カラメル状物質として標題化合物 (1.82 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (9H, s), 2.56 (3H, s), 2.89 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.72 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 4.52 (2H, s), 8.27 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  282 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### 参考例 430

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-メチルスルホニル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-メチルチオ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン (2.20 g) の塩化メチレン (80 ml) 溶液に、室温にてメタクロロ過安息香酸 (3.37 g) を加えた。4 時間攪拌後、反応混液に 10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (100 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) を加え、分液し、水層を塩化メチレン (2 x 50 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー (塩化メチレン : アセトン = 20 : 1 → 10 : 1) を用いて精製し、無色固体として標題化合物 (2.34 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (9H, s), 3.10 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.34 (3H, s), 3.80 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 4.71 (2H, s), 8.63 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  314 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### 参考例 4 3 1

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-シアノ-5,6,7,8-テトラヒドロシアノ[4,3-*d*]ピリミジン

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-メチルスルホニル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン (330 mg) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、室温にてシアニ化テトラブチルアンモニウム (425 mg) を加えた。室温で3時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : アセトン = 20 : 1) を用いて精製し、淡黄色フォーム状物質として標題化合物 (261 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (9H, s), 3.02 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.78 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 4.68 (2H, s), 8.55 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  261 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### 参考例 4 3 2

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-シアノ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン (814 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に、室温にて、濃塩酸 (5.0 ml) を加え、100 °C で1時間攪拌した。放冷後、反応混液を減圧下濃縮し、得られた残渣を塩化メチレン (15 ml) に溶解し、室温にてトリエチルアミン (2.20 ml) 及

び ジ-*tert*-ブチル ジカルボナート (1.03 g) を加えた。室温にて 1 時間攪拌後、減圧下濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : アセトン = 6 : 1 → 3 : 1) を用いて精製し、淡黄色カラメル状物質として標題化合物 (619 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (9H, s), 3.10 (2H, t,  $J = 5.8$  Hz), 3.79 (2H, t,  $J = 5.8$  Hz), 4.06 (3H, s), 4.71 (2H, s), 8.65 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  294 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### 参考例 4 3 3

6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[2,3-*c*]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

参考例 3 7 1 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.30-2.60 (4H, m), 2.35 (3H, s), 3.34 (2H, s), 6.50 (1H, s).

#### 参考例 4 3 4

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[2,3-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B-6 2 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 2.49 (3H, s), 2.55-2.65 (2H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.45-3.55 (6H, m), 3.76 (4H, br s), 6.86 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  350 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### 参考例 4 3 5

2-*tert*-ブトキリカルボニイソインドリン-5-カルボン酸 メチルエステル

参考例 3 6 3 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.52 (9H, s), 3.92 (3H, s), 4.65-4.72 (2H, m), 4.73 (2H, s), 7.29 (0.5H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.34 (0.5H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.91 (0.5H, s), 7.96 (1H, s),

7.98 (0.5H, s).

MS (FAB)  $m/z$  278 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

元素分析 : C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> として

計算値 : C, 64.97; H, 6.91; N, 5.05.

実測値 : C, 64.94; H, 7.13; N, 4.96.

参考例 3 6 8 と同様に参考例 4 3 6 ~ 参考例 4 3 7 に示す化合物を合成した。

参考例 4 3 6

2-*tert*-ブトキリカルボニイソインドリン-5-カルボン酸

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.53 (9H, s), 4.70-4.72 (2H, m), 4.75 (2H, s), 7.32 (0.5H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.38 (0.5H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.97 (0.5H, s), 8.02 (1H, s), 8.04 (0.5H, s).

MS (FAB)  $m/z$  264 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

元素分析 : C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> として

計算値 : C, 63.87; H, 6.51; N, 5.32.

実測値 : C, 63.79; H, 6.65; N, 5.12.

参考例 4 3 7

4-*tert*-ブトキシカルボニル-3-カルボキシメチル-1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1.33 (9H, s), 2.12-2.25 (1H, m), 2.30-2.42 (2H, m), 2.35-3.57 (1H, m), 2.60-2.71 (1H, m), 2.90-3.02 (1H, m), 3.54-3.65 (1H, m), 3.72-3.86 (2H, m), 4.43 (1H, br s), 6.99 (1H, s), 7.30 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.8$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  480 ( $M + Na$ )<sup>+</sup>

## 参考例 4 3 8

4-*tert*-ブトキシカルボニル-1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-3-[*N*-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメチル]-ピペラジン

参考例 5 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40 (9H, s), 2.30-2.90 (3H, m), 3.03-4.15 (7H, m), 4.62-4.71 (1H, m), 6.56 (1H, br s), 6.95 (1H, s), 7.28 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.7$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 10.01-10.70 (1H, br m).

FAB-MS  $m/z$  502  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 504  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

## 参考例 4 3 9

4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニル-インドール-2-イル)スルホニル]-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン

4-(*tert*-ブトキシカルボニル)-1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[(メトキシカルボニル)メチル]ピペラジン (2.5 g) をテトラヒドロフラン-メタノール (10/1 55 mL) に溶解し、リチウムボロヒドリド (135 mg) を加え 48 時間攪拌した。溶媒を減圧下溜去後、水、クロロホルムを加え分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 3) に付し、無色油状物として標題化合物 (1.84 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.47 (9H, s), 1.60 (2H, m), 2.98-4.42 (9H, m), 7.42-7.59 (6H, m), 8.01 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 8.21 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  584  $[(M+H)^+]$ .

## 参考例 4 4 0

4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-1-(*tert*-

## ブトキシカルボニル)-2-(ホルミルメチル) ピペラジン

参考例 2 8 5 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 2.64 (1H, dd,  $J = 5.4, 17.4$  Hz), 2.95-3.15 (5H, m), 3.72 (1H, d,  $J = 13.2$  Hz), 3.94 (1H, m), 4.73 (1H, m), 7.40-7.58 (6H, m), 8.00 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 9.62 (1H, s).

## 参考例 4 4 1

4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル]-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン-8-イル) エチル] ピペラジン

参考例 2 6 5 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.68 (4H, t,  $J = 6.4$  Hz), 1.83-3.20 (12H, m), 3.61 (1H, m), 3.94 (4H, s), 4.0-4.25 (2H, m), 7.39-7.58 (6H, m), 8.01 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J = 1.0$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz).  
MS (FAB)  $m/z$  709 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ].

## 参考例 4 4 2

4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル]-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[(1,3-ジオキサラン-2-イル) メチル] ピペラジン

4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル]-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(ホルミルメチル) ピペラジン (440 mg) と、エチレングリコール (71 mg.) をトルエン (10 mL) に溶解し、 $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (15 mg) を加え  $60^\circ\text{C}$  に加熱して 16 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルエステルを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥後溶媒を減圧下溜去し、無色アモルファスとして標題化合物 (460 mg) を得た。



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.63 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.49-3.95 (3H, m), 3.66-4.13 (8H, m), 4.78 (1H, t,  $J = 4.9$  Hz), 7.17 (1H, m), 7.42-7.58 (5H, m), 8.02 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J = 1.0$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  626  $[(M + H)^+]$ .

#### 参考例 4 4 3

##### 1, 4-ジベンジル-2-[(1,3-ジオキソイソインドール-2-イル)メチル]ピペラジン

1, 4-ジベンジル-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン (1.51 g)、フタルイミド (0.790 g)、トリフェニルホスフィン (1.40 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、氷冷下アゾジカルボン酸ジエチル, 40%トルエン溶液 (2.34 ml) を加え、室温で6時間攪拌した。更に、氷冷下1, 4-ジベンジル-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン (0.87 g)、フタルイミド (0.486 g)、トリフェニルホスフィン (0.81 g)、テトラヒドロフラン (5 ml) を加え、アゾジカルボン酸ジエチル, 40%トルエン溶液 (1.34 ml) を加え、室温で18時間半攪拌した。更に、氷冷下フタルイミド (0.405 g)、アゾジカルボン酸ジエチル, 40%トルエン溶液 (1.10 ml) を加え、室温で20時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルを担体として用いるカラムクロマトグラフィーに2回 (1回目 3%メタノール-塩化メチレン、2回目 酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 3) 付し粗生成物を得た。この粗生成物を、ヘキサン-塩化メチレンより結晶化し、ろ取し、ろ取物をヘキサンで洗浄することにより、標題化合物 (0.243 g) を無色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.30-2.40 (4H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.40-3.55 (2H, m), 3.60-3.65 (1H, m), 3.75-3.80 (1H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 7.10-7.35 (10H, m), 7.70-7.75 (2H, m), 7.80-7.85 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  426  $(M+H)^+$ .

## 参考例 4 4 4

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニル)ピペラジン-2-イル]-3-[(1,4-ジオキソイソインドール-2-イル)メチル]ピペラジン

参考例 2 6 6 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.77-2.88 (2H, m), 2.98-3.09 (2H, m), 3.16-3.18 (1H, m), 3.69-3.72 (3H, m), 3.81 (1H, broad d,  $J = 12.6$  Hz), 7.36 (1H, s), 7.40-7.46 (3H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.71-7.74 (2H, m), 7.83-7.86 (2H, m), 7.99 (2H, dd,  $J = 1.1, 7.4$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  599  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 601  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

## 参考例 4 4 5

1, 4-ジ(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-フェノキシエチル)ピペラジン

1, 4-ジ(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン (0.660 g, 2 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.577 g, 2.2 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にフェノール (0.188 g, 2 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液、アゾジカルボン酸ジエチル (0.35 ml, 2.2 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / *n*-ヘキサン = 1 / 4) により精製を行うことにより標題化合物 0.611 g (75%) を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.38 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.91-1.96 (1H, m), 2.06-2.12 (1H, m), 2.81-3.00 (2H, broad), 3.94-3.98 (6H, m), 4.40 (1H, broad), 6.86 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.92 (1H, dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz), 7.23-7.27 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  407  $(M + H)^+$ .

## 参考例 4 4 6

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-(2-フェノキ

## シエチル)ピペラジン

参考例 2 2 0 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.81-1.86 (2H, m), 2.70-2.76 (1H, m), 2.93-3.07 (4H, m), 3.76-3.85 (2H, m), 4.05 (2H, t,  $J = 5.8$  Hz), 6.84 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.92-6.96 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.40-7.45 (4H, m), 7.50-7.56 (3H, m), 8.00 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  560  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 562  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

## 参考例 4 4 7

1, 4-ジ(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[2-(2-ナフトキシ)エチル]ピペラジン

参考例 4 4 5 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.38 (9H, s), 1.47 (9H, s), 1.99-2.04 (1H, m), 2.16 (1H, m), 2.82-3.02 (2H, broad), 4.00-4.12 (6H, broad m), 4.46 (1H, broad), 7.09-7.12 (2H, m), 7.29-7.33 (1H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.67-7.75 (3H, m).

MS (FAB)  $m/z$  457  $(M + H)^+$ .

## 参考例 4 4 8

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イ)スルホニル]-3-[2-(2-ナフトキシ)エチル]ピペラジン

参考例 2 2 0 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.89-1.95 (2H, m), 2.73-2.79 (1H, m), 2.92-3.09 (4H, m), 3.79 (1H, broad d,  $J = 10.9$  Hz), 3.87 (1H, broad d,  $J = 12.2$  Hz), 4.18 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 7.06-7.10 (2H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.39-7.48 (5H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.69-7.72 (2H, m), 7.76 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.00 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  610  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 612  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

## 参考例 4 4 9

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[2-[(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]ピペラジン

参考例 2 6 6 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01 (9H, s), 1.55-1.61 (2H, m), 2.63-2.68 (1H, m), 2.88-3.01 (4H, m), 3.73-3.80 (4H, m), 7.33-7.45 (10H, m), 7.49-7.56 (2H, m), 7.61-7.64 (4H, m), 8.01 (2H, dd,  $J = 1.1, 8.4$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  722 ( $M + H$ ) $^+$ .

## 参考例 4 5 0

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[2-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-4-[(1-フェニルスルホニル-5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 3 6 3 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00 (9H, s), 1.38 (9H, s), 1.84-1.92 (2H, m), 2.86-2.93 (1H, m), 3.02-3.14 (2H, m), 3.32 (1H, broad), 3.58-3.62 (2H, m), 3.92 (2H, broad d,  $J = 12.4$  Hz), 4.42 (1H, broad), 7.29 (1H, s), 7.32-7.43 (10H, m), 7.51-7.58 (5H, m), 7.99-8.01 (2H, m), 8.17 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  822 ( $M + H$ ) $^+$ .

## 参考例 4 5 1

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン

4-[(1-ベンゼンスルホニル-5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[2-[(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]ピペラジン (4.48 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液にふっ化テトラブチルアンモニ

ウム, 1.0M テトラヒドロフラン溶液 (5.5 ml) を加え、室温で3時間半攪拌した。反応液を減圧濃縮後、シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 9-1 : 0) により精製を行うことにより標題化合物 (0.75 g) を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.33 (9H, s), 1.74-1.77 (2H, m), 2.24-2.40 (2H, m), 3.04 (1H, m), 3.35-3.46 (2H, m), 3.56-3.63 (2H, m), 3.85-3.88 (1H, broad d,  $J$  = 13.2 Hz), 4.25 (1H, broad), 4.43 (1H, broad), 6.98 (1H, d,  $J$  = 0.7 Hz), 7.29 (1H, dd,  $J$  = 1.9, 8.8 Hz), 7.46-7.48 (1H, m), 7.74 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  444 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 参考例 4 5 2

##### 1, 4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-トシルオキシエチル)ピペラジン

1, 4-ジ(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-ハイドロキシエチル)ピペラジン (5.05 g)、塩化 *p*-トルエンスルホン (4.34 g) の塩化メチレン (200 ml) 溶液を 0°C に冷却し、トリエチルアミン (11 ml) を滴下した。0°C で1時間、室温で1日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さを酢酸エチルで薄め、1規定塩酸、水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。シリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 4 - 1 / 1) により精製を行うことにより標題化合物 4.82 g を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (18H, s), 1.78-1.84 (1H, m), 1.94 (1H, broad), 2.44 (3H, s), 2.86 (3H, broad), 3.85 (2H, broad), 3.97-4.07 (3H, m), 4.21 (1H, broad), 7.33 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.77 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz).

MS (FAB)  $m/z$  485 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 参考例 4 5 3

1, 4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[2-(2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル)エチル]ピペラジン

水素化ナトリウム (60%, 57 mg) の *N, N*-ジメチルホルムアミド (20 ml) 懸濁液に 2-オキサゾリドン (0.122 g) を加え、90°C で 1 時間攪拌した。1, 4-ジ(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-トシロキシエチル)ピペラジン (0.686 g) の *N, N*-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液を加え、90°C で 4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さを酢酸エチルで薄め、水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより標題化合物(0.515 g) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46(8H, s), 1.47 (10H, s), 1.78-1.85 (2H, m), 2.81-2.95 (3H, m), 3.39-3.64 (2H, m), 3.85-4.05 (2H, broad), 4.00 (2H, broad d, *J* = 13.4 Hz), 4.09-4.28 (2H, m), 4.30-4.34 (2H, m).

MS (FAB) *m/z* 400 (M + H)<sup>+</sup>.

参考例 4 5 4

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[2-(2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イル)エチル]ピペラジン

参考例 2 2 0 と同様に標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.51-1.76 (2H, m), 2.69-2.74 (1H, m), 2.77-2.85 (2H, m), 2.96-3.03 (2H, m), 3.20-3.27 (1H, m), 3.48-3.55 (2H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 3.83 (1H, broad d, *J* = 11.7 Hz), 4.30-4.40 (2H, m), 7.39-7.46 (4H, m), 7.51-7.57 (2H, m), 7.99-8.02 (2H, m), 8.22 (1H, d, *J* = 9.0 Hz).

MS (FAB) *m/z* 553 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 555 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

参考例 4 5 5

4,5-ビス(ブロモメチル)チアゾール

室温で4,5-ジメチルチアゾール (5.00 g)、*N*-ブロモこはく酸イミド (15.7 g) お

よび  $\alpha, \alpha'$ -アゾビスイソブチロニトリル (362 mg) を二塩化エチレン (500 ml) に溶解させ、1時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去しシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: ジエチルエーテル = 1 : 4) で精製して標題化合物 (5.24 g, 44%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.64 (2H, s), 4.74 (2H, s), 8.75 (1H, s).

#### 参考例 4 5 6

##### 5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-*d*]ピリダジン

氷冷下、4,5-ビス(プロモメチル)チアゾール (600 mg) および 1,2-ジメチルヒドラジン 二塩酸塩 (294 mg) をエタノール (20 ml) に懸濁させ、この反応液にトリエチルアミン (1.23 ml) を一気に加えて室温で 30 分間、50℃で 30 分間攪拌した。溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (5%メタノール-塩化メチレン) で精製して標題化合物 (90 mg, 24%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.43 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.06 (2H, br s), 8.68 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  170 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### 参考例 4 5 7

##### 3-(メトキシカルボニルメチル)-1-[[1-フェニルスルホニル-5-(トリメチルシリルエチニル)インドール-2-イル]スルホニル]ピペラジン

参考例 2 2 6 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.25 (9H, s), 2.38 (1H, dd,  $J = 16.2, 8.8$  Hz), 2.46 (1H, dd,  $J = 16.2, 4.2$  Hz), 2.76 (1H, dd,  $J = 12.5, 10.0$  Hz), 2.91-2.99 (1H, m), 2.99-3.07 (2H, m), 3.17-3.25 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.69-3.78 (2H, m), 7.38-7.44 (3H, m), 7.54 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.9, 1.6$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 7.98-8.02 (2H, m), 8.22 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  574 (M + H)<sup>+</sup>.

参考例 4 5 8

1,4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-[2-[(モルホリン-4-イル)スルホニル]エチル]ピペラジン

参考例 2 9 3 と同様に標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (18H, s), 1.95-2.00 (1H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.70-3.10 (5H, m), 3.25 (4H, t,  $J$  = 4.7 Hz), 3.75 (4H, t,  $J$  = 4.7 Hz), 3.80-4.30 (4H, m).

MS (FAB)  $m/z$  464 (M+H)<sup>+</sup>.

参考例 4 5 9

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[2-[(モルホリン-4-イル)スルホニル]エチル]ピペラジン

参考例 2 2 0 と同様に標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.80-1.90 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.80-3.10 (6H, m), 3.20-3.30 (4H, m), 3.60-3.85 (6H, m), 7.40-7.50 (4H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 8.00-8.10 (2H, m), 8.22 (1H, d,  $J$  = 9.1 Hz).

MS (FAB)  $m/z$  617 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 619 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

参考例 4 6 0

1,4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-ヒドロキシメチルピペラジン

参考例 2 8 4 と同様に標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46-1.47 (18H, m), 2.70-4.400 (10H).

参考例 4 6 1



1,4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-ホルミルピペラジン

参考例 2 8 5 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45-1.50 (18H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.70-4.00 (2H, m), 4.40-4.70 (2H, m), 9.59 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  315 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 参考例 4 6 2

1,4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-エトキシカルボニルエテニル)ピペラジン

50 ml 二頸フラスコ中に、水素化ナトリウム (141 mg, 油性 60%) を入れ、アルゴン置換した。次いでテトラヒドロフラン (5 ml) を加え、氷冷下、トリエチルホスホノアセテート (700  $\mu\text{l}$ ) を加え、室温で 15 分攪拌した。この反応液を再び冷却し、氷冷下 1,4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-ホルミルピペラジン (911 mg) をテトラヒドロフラン (7 ml) に溶解した液を滴下し、室温で 4 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、更に酢酸エチルを加えて分液操作後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルを担体として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1) に付し、標題化合物 (920 mg, 83%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20-1.30 (3H, m), 1.40-1.50 (18H, m), 2.75-3.20 (3H, m), 3.80-4.80 (6H, m), 5.93 (1H, dd,  $J = 15.9, 2.0$  Hz), 6.82 (1H, dd,  $J = 15.9, 4.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  385 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 参考例 4 6 3

1,4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-エトキシカルボニルエチル)ピペラジン

参考例 2 8 7 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.46 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.70-1.85 (1H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.20-2.40 (2H, m), 2.70-3.00 (3H, m), 3.80-4.20 (6H, m).

MS (FAB)  $m/z$  387 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 参考例 4 6 4

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-(2-エトキシカルボニルエチル)ピペラジン

参考例 2 2 0 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.30-1.80 (3H, m), 2.30-2.45 (2H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.75-3.05 (4H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.11 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 7.35-7.50 (4H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 8.02 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  540 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 542 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

#### 参考例 4 6 5

1,4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(2-シアノエチル)ピペラジン

シアン化カリウム (85.0 mg) の水溶液 (3.0 ml) に1, 4-ビス(*t*-ブトキシカルボニル)-2-(2-ブromoエチル)ピペラジン (393 mg) のエタノール (3.0 ml) 溶液を加え110 °Cにて3時間加熱攪拌した。エタノールを減圧下留去した後、塩化メチレン (100 ml) を加え、有機層を水相が中性になるまで蒸留水で洗浄した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 15 g, ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) に付し、標題化合物 (145.0 mg, 43%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (12H, s), 1.49 (6H, s), 1.75-1.88 (1H, m), 1.92-2.10 (1H,

m), 2.28-2.35 (2H, m), 2.70-3.10 (3H, m), 3.80-4.15 (3H, m), 4.20-4.30 (1H, m).  
MS(FAB)  $m/z$  340 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 参考例 4 6 6

4-[(1-フェニルスルホニル-5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-シアノエチル)ピペラジン

参考例 2 2 0 と同様に標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.65-1.77 (1H, m), 1.78-1.90 (1H, m), 2.48 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 2.70 (1H, dd,  $J = 12.5, 9.5$  Hz), 2.85-3.10 (4H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 7.40-7.50 (4H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 8.01 (2H, dd,  $J = 8.6, 1.2$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz).

MS(FAB)  $m/z$  493 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 495 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

#### 参考例 4 6 7

2-アミノ-6, 6-エチレンジオキシ-4, 5, 6, 7, -テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール  
200 mL のナスフラスコに 1, 4-シクロヘキサンジオン エチレンケタール (7.80 g) を加え、シクロヘキサン (20 mL) に溶解し、ピロリジン (4.35 mL)、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (48.0 mg) を加えディーンスタークで水をトラップしながら加熱還流した。70 分後、室温まで冷却し、溶媒をデカントし、溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣をメタノール (15 mL) に溶解し、水浴で温度が上がらないように注意しながら硫黄粉末 (1.60 g) を加え 15 分後シアナミド (2.10 g) のメタノール (10 mL) 溶液を 20 分で滴下した。14 時間後、溶媒を減圧下留去後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 300 g, 塩化メチレン : メタノール = 100 : 5 → 10 : 1) に付し、暗緑色固体として標題化合物 (8.89 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.96 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 2.74 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 2.81

(2H, s), 4.02 (4H, s), 4.77 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  213 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

#### 参考例 468

2-クロロ-6,6-エチレンジオキシ-4,5,6,7,-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール

100 mL のナスフラスコに塩化銅 (II) (760 mg) を加え、アセトニトリル (10 mL) に溶解し水浴で冷却しながら亜硝酸 *tert*-ブチル (730 mg) を一度に加えた。

10 分後 2-アミノ-6,6-エチレンジオキシ-4,5,6,7,-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール (1.00 g) を約 50 分で加え、その後室温で 1 時間攪拌した。ついで、65°C に加熱し 2 時間攪拌を続けた。反応液にシリカゲル (5 g) を加えた後溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 50 g, ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) に付し、黄色油状物として標題化合物 (860 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.00 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 2.91 (4H, m), 4.03 (4H, s).

MS (FAB)  $m/z$  232 [ $(M + H)^+$ , C1<sup>35</sup>], 234 [ $(M + H)^+$ , C1<sup>37</sup>].

#### 参考例 469

6,6-エチレンジオキシ-4,5,6,7,-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール

100 mL のナスフラスコに 2-クロロ-6,6-エチレンジオキシ-4,5,6,7,-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール (860 mg) を加えメタノール (10 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素 (100 mg)、酢酸ナトリウム (305 mg) を加え 4.5 気圧の水素気流下攪拌した。17 時間後、パラジウムを濾過後溶媒を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 50 g, 酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) に付し、淡黄色油状物として標題化合物 (720 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.04 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.03 (4H, m), 4.05 (4H, s), 8.62 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  198 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

参考例 4 7 0

(6, 6-エチレンジオキシ-4, 5, 6, 7, -テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル) カルボン酸 リチウム塩

参考例 3 7 1 と同様に標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.94 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.34-3.44 (4H, m), 3.95 (4H, s).

参考例 4 7 1

2-アミノ-4, 5-ジヒドロ-7H-ピラノ [4, 3-d] チアゾール

参考例 4 6 7 と同様に標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.66-2.70 (2H, m), 3.97 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 4.63 (2H, s), 4.94 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  157 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

参考例 4 7 2

2-クロロ-4, 5-ジヒドロ-7H-ピラノ [4, 3-d] チアゾール

参考例 4 6 8 と同様に標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.85-2.89 (2H, m), 4.02 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 4.73 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  175 [ $(M + H)^+$ , C1<sup>35</sup>], 177 [ $(M + H)^+$ , C1<sup>37</sup>].

参考例 4 7 3

4, 5-ジヒドロ-7H-ピラノ [4, 3-d] チアゾール

参考例 4 6 9 と同様に標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.97-3.01 (2H, m), 4.04 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 4.87 (2H, s).

8.69 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  142 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

#### 参考例 474

(4,5-ジヒドロ-7H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)カルボン酸 リチウム塩

200 mL の三口フラスコに 4,5-ジヒドロ-7H-ピラノ[4,3,d]チアゾール (1.14 g) を加えエーテル (30 mL) に溶解し、-78℃に冷却後 1.6 M ブチルリチウム (6.6 mL) を加え攪拌した。20 分後炭酸ガスを導入し、15 分程してから導入を止め、反応液を室温まで戻し、減圧下濃縮することで無色アモルファス状物質として標題化合物 (1.65 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2.83 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 3.92 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 4.73 (2H, s).

#### 参考例 475

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[N-(フェニルスルホニル)カルバモイル]メチル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

1-*tert*-ブトキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン (1.00 g) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解させ、カルボニルジイミダゾール (1.06 g) を加え一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却したのちベンゼンスルホンアミド (685 mg)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (0.64 mL)、カルボニルジイミダゾール (353 mg) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンを加え析出した固体をろ去した。ろ液を1規定塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Φ3.0 × 10.0 cm、ジクロロメタン:メタノール = 100:1) により精製し淡褐色泡状物質を得た。このものをジクロロメタン (10 mL) に溶解

しトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え室温で1 分攪拌したのち反応液を減圧下濃縮した。残さにジエチルエーテルを加え析出した沈殿をろ取し標題化合物 (496 mg, 31%) を無色泡状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.60-2.75 (3H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.29-3.38 (1H, m), 3.53-3.73 (4H, m), 7.06 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 7.34 (1H, dd,  $J$  = 8.8, 2.0 Hz), 7.50 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.64 (2H, t,  $J$  = 7.1 Hz), 7.74 (1H, t,  $J$  = 7.1 Hz), 7.80 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 7.93, (2H, d,  $J$  = 7.1 Hz), 12.53 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  497  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 499  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 参考例 476

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(*N*-メチルスルホニルカルバモイル)メチル]ピペラジン

1-*tert*-ブトキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル] ピペラジン (1.00 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、カルボニルジイミダゾール (1.06 g) を加え一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却したのちメタンスルホンアミド (415 mg)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (0.64 ml) を加え、室温で1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンを加え1規定塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\Phi$  3.0  $\times$  10.0 cm、ジクロロメタン:メタノール = 100:1) により精製し標題化合物 (518 mg, 44%) を無色泡状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.33 (9H, s), 2.23-2.60 (3H, m), 2.62-2.78 (1H, m), 3.05 (1H, br s), 3.21 (3H, s), 3.52-3.70 (2H, m), 3.84-3.97 (1H, m), 4.56 (1H, br s), 7.02 (1H, s), 7.32 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.49 (1H,  $J$  = 8.8 Hz), 7.77 (1H, s), 11.84 (1H, s), 12.43 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  557  $[(M+\text{Na})^+, \text{Cl}^{35}]$ , 559  $[(M+\text{Na})^+, \text{Cl}^{37}]$ .

## 参考例 477

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-3-[(*N*-メチル-*N*-メチルスルホニルカルバモイル)メチル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(*N*-メチルスルホニルカルバモイル)メチル]ピペラジン (347 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し炭酸水素ナトリウム (55 mg)、よう化メチル (0.05ml) を加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンを加え、水、飽和食塩水で1回ずつ順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Φ1.7 × 12.0 cm、ジクロロメタン：メタノール = 200 : 1) により精製し無色泡状物質を得た。このものをジクロロメタン (1 ml) に溶解しトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え室温で1分攪拌したのち反応液を減圧下濃縮した。残さにジエチルエーテルを加え析出した沈殿をろ取り標題化合物 (189 mg, 43%) を無色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.60-2.80 (2H, m), 3.02-3.11 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.20-3.30 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.61-3.80 (4H, m), 7.08 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 7.34 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz), 7.50 (1H, *J* = 8.8 Hz), 7.80 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 12.54 (1H, br s).

MS (FAB) *m/z* 449 [(*M* + *H*)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 451 [(*M* + *H*)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

## 参考例 478

*N*-メタンスルホニルヒドラジン 塩酸塩

*t*-ブチルカルバザート (2.64 g) をピリジン (30 ml) に溶解し、氷冷下でメタンスルホニルクロライド (1.62 ml) を加え室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム



水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を減圧下留去した。得られた残さをヘキサンと酢酸エチルにより固化し淡黄色固体を得た。このものをジクロロメタン (20 ml) に溶解し飽和塩酸エタノール (20 ml) を加えたのち溶液を減圧下濃縮した。得られた残さを酢酸エチルより固化しN-メタンスルホニルヒドラジン (1.67 g, 57%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.25 (3H, s), 9.80 (br s, 9.80).

MS (FAB)  $m/z$  111 (M + H) $^+$ .

#### 参考例 479

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(2-メチルスルホニルヒドラジノ)カルボニルメチル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル] ピペラジントリフルオロ酢酸塩

1-*tert*-ブトキシカルボニル-2-カルボキシメチル-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン (600 mg)、N-メタンスルホニルヒドラジン (192 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 (200 mg)、1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (301 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.21 ml) を加え室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で一回ずつ洗浄したのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\Phi$  3.0  $\times$  8.0 cm、ジクロロメタン : メタノール = 50 : 1) により精製し無色泡状物質を得た。このものをジクロロメタン (2 ml) に溶解しトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え室温で1分攪拌したのち反応液を減圧下濃縮した。残さにジエチルエーテルを加え析出した沈殿をろ取り標題化合物 (278 mg, 38%) を無色泡状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.51-2.82 (3H, m), 2.96 (3H, s), 3.11-3.21 (1H, m), 3.31-3.42 (1H, m), 3.60-3.85 (4H, m), 7.07 (1H, s), 7.34 (1H, dd,  $J$  = 8.8, 2.0 Hz),

7.50 (1H,  $J = 8.8$  Hz), 7.80 (1H, s), 9.52 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 10.39 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 12.51-12.57 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  450 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 452 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

#### 参考例 480

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(ピロリジン-1-イルカルボニル)メチル]ピペラジン

参考例 319 で用いた 1-(3-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩を縮合剤とする方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.41 (9H, s), 1.85-1.97 (2H, m), 1.98-2.18 (2H, m), 2.22-2.35 (1H, m), 2.50-3.00 (3H, m), 2.97 (1H, dt,  $J = 3.4, 13.0$  Hz), 3.40-3.60 (4H, m), 3.64-3.75 (1H, m), 3.80-4.20 (2H, m), 4.63 (1H, br d,  $J = 10.0$  Hz), 6.96 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 7.27 (1H, dd,  $J = 9.1, 1.7$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz).

MS(FAB)  $m/z$  511 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 513 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

#### 参考例 481

2-[(*N*-ベンジルカルバモイル)メチル]-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 319 で用いた 1-(3-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩を縮合剤とする方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.40 (9H, s), 2.35-2.48 (1H, m), 2.50-2.85 (3H, m), 2.95-3.07 (1H, m), 3.62-3.78 (1H, m), 3.80-4.15 (2H, m), 4.40-4.50 (2H, m), 4.60-4.70 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.20-7.40 (7H, m), 7.64 (1H, s).

MS(FAB)  $m/z$  547 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 549 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

## 参考例 4 8 2

## 5 (6)-クロロ-2-メルカプトベンズイミダゾール

4-クロロ-1, 2-フェニレンジアミン (14.37 g) のエタノール (100 ml)、水 (15 ml) の混合溶液に、二硫化炭素 (6.60 ml)、水酸化ナトリウム (6.330 g) を加え 3 時間還流した。反応液に活性炭 (4.0 g) を加え、10 分間還流後、吸引濾過した。エタノール (100 ml)、約 70℃の湯 (200 ml)、で沈殿物を洗浄し、得られたろ液に酢酸 (9.0 ml)、水 (16.0 ml) の混合液を加えた。減圧濃縮後、粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルのみ) で精製し、さらにアセトン-水、酢酸エチル-ヘキサンで固化し、乾燥させ標題化合物を (9.03 g) 淡黄色粉末として得た。

m. p. >220℃ (dec).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3116, 3084, 3055, 2952, 1614, 1512, 1475, 1369, 1323, 1190, 1066.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.15 (2H, s), 7.21 (1H, s).

MS (EI)  $m/z$  184 [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 186 [ $\text{M}^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

## 参考例 4 8 3

## 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[5 (6)-クロロベンズイミダゾール-2-イル] スルホニル] ピペラジン

5 (6)-クロロ-2-メルカプトベンズイミダゾール (1.837 g) を 20%酢酸水溶液 (60 ml) に懸濁させ、7℃以下で塩素ガスを 70 分間吹き込んだ。黄色の沈殿物をろ取し、冷水で洗浄した。得られた黄色固体を 1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン (3.905 g) の水 (18 ml)、アセトン (20 ml) の混合液に加え、室温で 20 時間攪拌した。アセトンを減圧除去後、沈殿物をろ取し、乾燥させ、標題化合物 (3.16 g) を淡黄色粉末として得た。

m. p. 210-211℃.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3212, 2983, 1666, 1435, 1367, 1356, 1279, 1176, 1165, 1147, 1138, 974, 949.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (9H, s), 3.33-3.41 (4H, m), 3.53-3.59 (4H, m), 7.30-7.60 (2H, m), 7.72-7.88 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  401  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 403  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

#### 参考例 484

1-[[5(6)-クロロベンズイミダゾール-2-イル]スルホニル]ピペラジン 塩酸塩  
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[[5(6)-クロロベンズイミダゾール-2-イル]  
スルホニル]ピペラジン (1.406 g) のエタノール (5.0 ml)、ジクロロメタン (4.0  
ml) 混合溶液に、飽和塩酸エタノール溶液 (5.0 ml) を加え室温で4時間攪拌した。  
減圧濃縮後、粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：  
メタノール=20:1)で精製した。さらに、精製した化合物に1規定塩酸エタノール  
溶液 (1 ml) を加えて濃縮し、乾燥させ標題化合物 (1.19 g) を吸湿性無色ア  
モルファスとして得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.25-3.80 (8H, m), 7.40-7.50 (1H, br), 7.60-7.80 (2H, br), 9.20-9.55 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  301  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 303  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

## 実施例 A-1

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

室温下、1-[4-(4-ピリジル) ベンゾイル] ピペラジン ニトリフルオロ酢酸塩 (1.19 g) をジクロロメタン (100 ml) に懸濁させ、ジイソプロピルエチルアミン (1.68 ml) と 6-クロロ-2-ナフチルスルホニルクロライド (WO 96/10022) (691 mg) を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% メタノール - ジクロロメタン) により精製し、得られた画分にエタノール性1規定塩酸を加えて弱酸性にした後、溶媒を留去した。得られた無色固体をテトラヒドロフランにより洗浄し、無色固体の標題化合物 (1.05 g, 81%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.95-3.25 (4H, m), 3.43 (2H, br s), 3.60 (2H, br s), 7.56 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.74 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.5$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.01 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.19 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.25-8.40 (4H, m), 8.51 (1H, s), 8.94 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  492  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 494  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{ClS} \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 58.10; H, 4.50; N, 7.82; Cl, 13.19; S, 5.97.

分析値: C, 58.12; H, 4.67; N, 7.66; Cl, 13.12; S, 6.10.

## 実施例 A-2

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-エトキシカルボニル-1-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

4-*tert*-ブトキシカルボニル-2-エトキシカルボニル-1-[4-(4-ピリジル) ベンゾイル] ピペラジン (514 mg) をジクロロメタン (30 ml) に溶解させ、氷冷下トリフルオロ酢酸 (30 ml) を加え、室温にて 45 分間攪拌した。溶媒を留去して得ら

れた残さを氷冷下、ジクロロメタン (100 ml) に懸濁させ、ジイソプロピルエチルアミン (1.02 ml) と 6-クロロ-2-ナフチルスルホニルクロライド (W096/10022) (366 mg) を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% メタノール - ジクロロメタン) で精製し、得られた画分にエタノール性 1 規定塩酸を加えて弱酸性にした後、溶媒を留去した。得られた無色固体をエタノールにより洗浄し、無色固体の標題化合物 (308 mg, 43%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.15-1.30 (3H, m), 2.60-5.40 (9H, m), 7.50 (2/3H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.57 (4/3H, d,  $J$  = 7.8 Hz), 7.74 (1H, dd,  $J$  = 9.0, 1.7 Hz), 7.83 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 8.00 (2/3H, d,  $J$  = 7.8 Hz), 8.04 (4/3H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 8.19 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 8.25-8.35 (4H, m), 8.55 (1H, s), 8.92 (2H, d,  $J$  = 4.9 Hz).

MS (FAB)  $m/z$  564 [(M + H) $^+$ , C1 $^{35}$ ], 566 [(M + H) $^+$ , C1 $^{37}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5\text{ClS} \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 57.15; H, 4.63; N, 6.89; Cl, 11.63; S, 5.26.

分析値: C, 56.95; H, 4.68; N, 6.70; Cl, 11.36; S, 5.30.

### 実施例 A-3

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン-2-カルボン酸 塩酸塩

実施例 A-2 で得られた 4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-エトキカルボニル-1-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩 (152 mg) を氷冷下、エタノール (1 ml)、テトラヒドロフラン (1 ml)、水 (1 ml) の混合溶媒に溶解させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を滴下し、室温にて90分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、1規定塩酸を加え弱酸性にして析出してきた無色固体を濾取、乾燥することによって無色固体の標題化合物 (62 mg,

42%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.65–5.30 (7H, m), 7.49 (4/5H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.56 (6/5H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.74 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.95 – 8.05 (2H, m), 8.19 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.20–8.35 (4H, m), 8.53 (1H, s), 8.92 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  536  $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$ , 538  $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5\text{ClS} \cdot 0.9\text{HCl} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 54.92; H, 4.32; N, 7.12; Cl, 11.41; S, 5.43.

分析値: C, 54.94; H, 4.42; N, 6.83; Cl, 11.31; S, 5.33.

#### 実施例 A-4

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル) ニコチニル] ピペラジン 塩酸塩

6-(4-ピリジル) ニコチン酸 塩酸塩 (96 mg) および 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン トリフルオロ酢酸塩 (150 mg) を、ジクロロメタン (10 ml) に懸濁させ、1-ハイドロキベンゾトリアゾール (48 mg) および *N*-メチルモルフォリン (155  $\mu\text{l}$ ) を加えて、氷冷下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (102 mg) を加えた後、室温にて16時間攪拌した。反応が遅いので、反応液に *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 ml) を加えて3日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% メタノール - ジクロロメタン) にて精製した。溶媒を留去し、残さにテトラヒドロフラン、エタノール性 1規定塩酸を加えて析出してきた固体を濾取、乾燥して無色固体の標題化合物 (105 mg, 55%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.00–3.25 (4H, m), 3.46 (2H, br s), 3.76 (2H, br s), 7.74 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.7$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.07 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz), 8.19 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.28 (1H, s), 8.29 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz),

8.42 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.51 (1H, s), 8.65 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 8.80 (1H, m), 9.01 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  493  $[(M + H)^+, C^{135}]$ , 495  $[(M + H)^+, C^{137}]$ .

元素分析:  $C_{25}H_{21}N_4O_3ClS \cdot HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 54.85; H, 4.42; N, 10.23; Cl, 12.95; S, 5.86.

分析値: C, 54.57; H, 4.51; N, 10.06; Cl, 13.08; S, 5.87.

#### 実施例A-5

1-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル ]-4-[4-(ピリジン-3-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様の反応により、4-(3-ピリジル)安息香酸 塩酸塩、1-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル ] ピペラジン トリフルオロ酢酸塩を原料として、無色固体の標題化合物を得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.00-3.25 (4H, m), 3.47 (2H, br s), 3.73 (2H, br s), 7.51 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.8-7.9 (3H, m), 7.92 (1H, dd,  $J = 7.8, 5.4$  Hz), 8.19 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 8.50 (1H, s), 8.55-8.65 (1H, m), 8.75-8.85 (1H, m), 9.14 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  492  $[(M + H)^+, C^{135}]$ , 494  $[(M + H)^+, C^{137}]$ .

元素分析:  $C_{26}H_{22}N_3O_3ClS \cdot 0.85HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 57.72; H, 4.63; N, 7.77; Cl, 12.12; S, 5.93.

分析値: C, 57.44; H, 4.62; N, 7.68; Cl, 11.99; S, 5.83.

#### 実施例A-6

4-[4-[ [4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル ] ピペラジン-1-イル ] カルボニル ] フェニル ] ピリジン  $N$ -オキシド

実施例A-1で得られた1-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル ]-4-[4-



実施例A-7と同様に、1-[4-[[ (3*R*)-1-*tert*-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル] オキシ] ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.05-2.25 (2H, m), 3.00-3.10 (4H, m), 3.20-3.70 (8H, m), 5.16 (1H, br s), 6.96 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.31 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.74 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 8.50 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  500 [(M + H) $^+$ , C1 $^{35}$ ], 502 [(M + H) $^+$ , C1 $^{37}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 1.2\text{HCl} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 53.80; H, 5.20; N, 7.53; Cl, 13.97; S, 5.74.

分析値: C, 53.84; H, 5.05; N, 7.51; Cl, 13.79; S, 5.74.

#### 実施例A-52

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[3-[[ (3*R*)-ピロリジン-3-イル] オキシ] ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例A-7と同様に、1-[3-[[ (3*R*)-1-*tert*-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル] オキシ] ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.00-2.20 (2H, m), 2.95-3.15 (4H, m), 3.20-3.80 (8H, m),

7.74 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 8.18 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 8.50 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  500 [(M + H) $^+$ , C1 $^{35}$ ], 502 [(M + H) $^+$ , C1 $^{37}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 54.15; H, 5.27; N, 7.58; Cl, 12.79; S, 5.78.

分析値: C, 53.91; H, 5.14; N, 7.37; Cl, 12.62; S, 5.67.

## 実施例A-53

1-[4-(2-アミノピリミジン-5-イル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様の反応により、4-(2-アミノ-5-ピリミジル)安息香酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.06 (4H, br), 3.56, 3.65 (each 2H, br), 4.70-5.45 (3H, br), 7.40 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.67 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.27 (1H, s), 8.28 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.50 (1H, s), 8.72 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  508  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 510  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 1.1\text{HCl} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 53.55; H, 4.40; Cl, 13.28; N, 12.49; S, 5.72.

分析値: C, 53.59; H, 4.58; Cl, 13.02; N, 12.58; S, 5.89.

## 実施例A-54

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(ピペリジン-4-イル)アセチル]ピペラジン 塩酸塩

実施例A-7と同様に、1-[(1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)アセチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.25 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.87 (1H, m), 2.20 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.78 (2H, br), 2.96 (4H, br s), 3.14 (2H, m), 3.52 (4H, br s), 4.02 (2H, br), 7.73 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.28 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.26 (1H, s), 8.50 (1H, s).

8.54 (1H, br), 8.75 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  436 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 438 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 1.1HCl · 1.1H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 50.86; H, 5.96; Cl, 15.01; N, 8.47; S, 6.47.

分析値: C, 51.07; H, 5.74; Cl, 14.75; N, 8.36; S, 6.50.

#### 実施例 A-55

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[3-(ピペリジン-4-イル)プロピオニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-7 と同様に、1-[3-(1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)プロピオニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  1.29 (2H, m), 1.50 (1H, m), 1.51 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.88 (2H, m), 3.08 (4H, m), 3.64 (4H, m), 4.04 (2H, br), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.06 (1H, s), 8.09 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.42 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  450 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 452 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 1.8HCl · 0.9H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 49.68; H, 5.99; Cl, 18.66; N, 7.90; S, 6.03.

分析値: C, 49.45; H, 5.70; Cl, 18.63; N, 7.72; S, 6.04.

#### 実施例 A-56

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(*D*)-3-(ピリジン-3-イル)プロペノイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-4 と同様に、(*D*)-3-(3-ピリジル)アクリル酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.03 (4H, m), 3.69 (2H, br), 3.85 (2H, br), 7.51 (2H, s), 7.70 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.89 (1H, dd,  $J = 7.8, 5.4$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.26 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.51 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.77 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 9.13 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  442  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 444  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 54.72; H, 4.49; N, 8.70; Cl, 14.68; S, 6.64.

分析値: C, 54.81; H, 4.43; N, 8.54; Cl, 14.68; S, 6.74.

#### 実施例A-57

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(*D*)-3-(ピリジン-4-イル)プロペノイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様に、(*D*)-3-(4-ピリジル)アクリル酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.03 (4H, m), 3.68 (2H, br), 3.82 (2H, br), 5.76 (1H, s), 7.48 (1H, d,  $J = 15.1$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J = 15.1$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.11 (2H, br s), 8.16 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.24 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.52 (1H, s), 8.82 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  442  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 444  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 54.82; H, 4.48; Cl, 14.71; N, 8.72; S, 6.65.

分析値: C, 54.77; H, 4.41; Cl, 14.71; N, 8.50; S, 6.77.

#### 実施例A-58

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(ピリジン-4-イル) アセチル]  
ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様に、4-ピリジル酢酸 塩酸塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.99 (2H, br), 3.04 (2H, br), 3.57 (2H, br), 3.62 (2H, br), 4.00 (2H, s), 7.71 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 7.74 (1H, dd,  $J = 8.8, 3.0$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.27 (1H, s), 8.29 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.53 (1H, s), 8.72 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  430  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 432  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 53.46; H, 4.61; Cl, 15.03; N, 8.91; S, 6.80.

分析値: C, 53.28; H, 4.49; Cl, 15.18; N, 8.91; S, 6.75.

#### 実施例A-59

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-[(3*R*)-ピロリジン-3-イル] ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例A-7と同様に、1-[4-[(3*R*)-1-*tert*-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル] ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.85-1.95 (1H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 3.00-3.90 (13H, m), 7.72 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.2$  Hz), 7.80 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.29 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 8.49 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  484  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 486  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 54.84; H, 5.52; N, 7.67; Cl, 12.95; S, 5.86.

分析値 : C, 55.00; H, 5.53; N, 7.48; Cl, 13.23; S, 5.97.

#### 実施例A-60

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[[ (1*RS*)-4-(ピリジン-4-イル)-3-シクロヘキセン] カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様の反応により、(1*RS*)-4-(4-ピリジル)-3-シクロヘキセンカルボン酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.50-1.60 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.25-2.58 (5H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 2.91-3.10 (1H, m), 3.46-3.72 (4H, m), 6.94 (1H, br s), 7.71 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.82 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.96 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 8.15 (1H, *J* = 8.8 Hz), 8.24 (1H, *J* = 2.0 Hz), 8.27 (1H, *J* = 8.8 Hz), 8.50 (1H, s), 8.76 (2H, d, *J* = 6.8 Hz).

MS (FAB) *m/z* 496 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 498 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析 : C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · HCl · 1.3H<sub>2</sub>Oとして

計算値 : C, 56.18; H, 5.37; Cl, 12.75; N, 7.56; S, 5.77.

分析値 : C, 56.03; H, 5.29; Cl, 12.67; N, 7.41; S, 5.77.

#### 実施例A-61

1-[(*E*)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[[ (1*RS*)-4-(ピリジン-4-イル)-3-シクロヘキセン] カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様の反応により、(1*RS*)-4-(4-ピリジル)-3-シクロヘキセンカルボン酸、1-[(*E*)-4-クロロスチリルスルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.59-1.70 (1H, m), 1.90-1.98 (1H, m), 2.31-2.56 (4H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.13 (4H, br s), 3.50-3.63 (4H, m), 6.98 (1H, br s), 7.35

(1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 7.51 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.80 (1H,  $J = 8.3$  Hz), 7.97 (1H,  $J = 6.8$  Hz), 8.77 (1H,  $J = 6.8$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  472 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 474 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 0.9HCl · 2.3H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 52.77; H, 5.81; Cl, 12.33; N, 7.69; S, 5.87.

分析値: C, 52.61; H, 5.80; Cl, 12.54; N, 7.44; S, 6.05.

#### 実施例A-62

*cis-, trans*-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[4-(ピリジン-4-イル)シクロヘキサン]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様の反応により、*cis-, trans*-4-(4-ピリジル)シクロヘキサンカルボン酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

MS (FAB)  $m/z$  498 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 500 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 1.3HCl · 2H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 53.71; H, 5.77; Cl, 14.02; N, 7.23; S, 5.51.

分析値: C, 53.70; H, 5.70; Cl, 14.21; N, 7.13; S, 5.72.

#### 実施例A-63

*cis-, trans*-1-[(*E*-4-クロロスチリルスルホニル)-4-[[4-(ピリジン-4-イル)シクロヘキサン]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様の反応により、*cis-, trans*-4-(4-ピリジル)シクロヘキサンカルボン酸、1-[(*E*-4-クロロスチリルスルホニル)ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

MS (FAB)  $m/z$  474 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 476 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 1.2HCl · 0.8H<sub>2</sub>Oとして

計算値 : C, 54.17; H, 5.83; Cl, 14.66; N, 7.80; S, 6.03.

分析値 : C, 54.21; H, 6.20; Cl, 15.03; N, 7.51; S, 6.18.

#### 実施例 A-64

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-7 と同様に、1-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.67 (2H, br s), 3.05 (4H, br), 3.30 (2H, br s), 3.35-3.78 (6H, m), 6.24 (1H, br s), 7.32 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.47 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.71 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.81 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.22-8.28 (2H, m), 8.49 (1H, s), 9.25 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  496 [(M + H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 498 [(M + H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

元素分析 :  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 2/5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 : C, 57.86; H, 5.19; Cl, 13.14; N, 7.79; S, 5.94.

分析値 : C, 57.91; H, 5.19; Cl, 12.91; N, 7.75; S, 5.78.

#### 実施例 A-65

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピペリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-7 と同様に、1-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.78-1.94 (4H, m), 2.80-3.21 (7H, m), 3.30-3.84 (6H, m), 7.23 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.71 (1H, dd,  $J = 8.8$ ,



2.0 Hz), 7.80 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.22-8.27 (2H, m), 8.49 (1H, s), 8.78-9.00 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  498  $[(M + H)^+, C1^{35}]$ , 500  $[(M + H)^+, C1^{37}]$ .

元素分析:  $C_{26}H_{28}ClN_3O_3S \cdot HCl \cdot 3/5H_2O$ として

計算値: C, 57.27; H, 5.58; Cl, 13.00; N, 7.71; S, 5.88.

分析値: C, 57.23; H, 5.52; Cl, 12.90; N, 7.60; S, 5.83.

#### 実施例A-66

(3*RS*)-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン 塩酸塩

(3*RS*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]ピロリジンを塩酸飽和エタノールに溶解し、室温で8時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。得られた残さと 4-(4-ピリジル)安息香酸を原料として、実施例A-4と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.70-2.10 (2H, m), 3.00-3.65 (4H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 7.50-8.40 (13H, m), 8.95-9.05 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  492  $[(M + H)^+, C1^{35}]$ , 494  $[(M + H)^+, C1^{37}]$ .

元素分析:  $C_{26}H_{22}ClN_3O_3S \cdot HCl \cdot 1.8H_2O$ として

計算値: C, 55.68; H, 4.78; N, 7.49; Cl, 12.64; S, 5.72.

分析値: C, 55.62; H, 4.94; N, 7.67; Cl, 12.76; S, 5.79.

#### 実施例A-67

(3*RS*)-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-[4-(ピリジン-4-イル)ベンツアミド]ピロリジン 塩酸塩

(3*RS*)-1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-[4-(4-ピリジル)ベンツアミド]ピロリジンを塩酸飽和エタノールに溶解し、室温で4時間攪拌後、溶媒を減圧下留去し

て得られた残さと、6-クロロ-2-ナフチルスルホニルクロライドを原料として、実施例A-1と同様の反応を行い、塩酸塩として標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.90-2.10 (2H, m), 3.00-3.60 (4H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 7.57 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.85 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.90 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.95-8.05 (2H, m), 8.18 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.30-8.40 (3H, m), 8.50 (1H, s), 8.98 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz).  
MS (FAB)  $m/z$  492 [(M + H) $^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 494 [(M + H) $^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.8\text{HCl} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 58.31; H, 4.59; N, 7.85; Cl, 11.92; S, 5.99.

分析値: C, 58.27; H, 4.68; N, 7.80; Cl, 11.94; S, 6.04.

#### 実施例A-68

1-[[ $(E)$ -2-(6-クロロピリジン-3-イル)エチレン]スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

1-*tert*-ブトキシカルボニル-4-[[ $(E)$ -2-(6-クロロピリジン-3-イル)エチレン]スルホニル]ピペラジン (390 mg) のエタノール (2 ml) 懸濁液に飽和塩酸-エタノール (6 ml) を加えて3時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣を *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解して4-(4-ピリジル)安息香酸塩酸塩 (262 mg) と *N*-メチルモルホリン (1.00 ml) を加えた。氷冷下、1- $\beta$ -ベンゾトリアゾイル-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェートを加え、室温で4時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸アトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をジクロロメタンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、得られた結晶をエタノールに懸濁させ、飽和塩酸-エタノール (6 ml) を加えて濃縮し塩酸塩とした。得られた固体をメタノールより再結晶し標題化合物 (245 mg, 47%) を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.10-3.31 (4H, br), 3.40-3.84 (4H, br), 7.50 (1H, d,  $J$  = 15.9 Hz), 7.52 (1H, d,  $J$  = 15.9 Hz), 7.46 (3H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 8.06 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 8.28-8.33 (3H, m), 8.79 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 8.94 (2H, d,  $J$  = 6.4 Hz).

MS (FAB)  $m/z$  469  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 471  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 53.89; H, 4.48; N, 10.93; Cl, 13.83; S, 6.26.

分析値: C, 53.95; H, 4.47; N, 11.02, Cl, 13.91; S, 6.39.

#### 実施例 A-69

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[2-メチル-4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

参考例 7 と同様の反応により、1-(4-ブロモ-2-メチルベンゾイル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20 (3H, s), 2.80-4.00 (8H, m), 7.36 (1H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.73 (1H, dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz), 7.75-7.85 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.18 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 8.20-8.30 (4H, m), 8.50 (1H, br s), 8.90 (2H, d,  $J$  = 6.8 Hz).

MS (FAB)  $m/z$  506  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 508  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

#### 実施例 A-70

4-[4-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-3-メチルフェニル]ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様の反応により、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[2-メチル-4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.27 (3H, s), 2.80-4.20 (8H, m), 7.16 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.38 (1H,  $J = 8.3$  Hz), 7.41 (1H, br s), 7.48 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.91-7.97 (3H, m), 8.28 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 8.31 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  522  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 524  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 60.05; H, 4.85; Cl, 6.56; N, 7.78; S, 5.94.

分析値: C, 59.98; H, 4.89; Cl, 6.51; N, 7.48; S, 5.92.

#### 実施例A-7 1

1-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル ]-4-[3-メチル-4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様の反応により 3-メチル-4-(4-ピリジル) 安息香酸 塩酸塩を原料として、 標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.27 (3H, s), 3.08 (4H, br), 3.47 (2H, br), 3.72 (2H, br), 7.26-7.37 (3H, m), 7.73 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.86 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.25-8.29 (2H, m), 8.50 (1H, br s), 8.87 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  506  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 508  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.9\text{HCl} \cdot 1.7\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 56.95; H, 5.01; Cl, 11.83; N, 7.38; S, 5.63.

分析値: C, 57.08; H, 5.04; Cl, 11.75; N, 7.37; S, 5.49.

#### 実施例A-7 2

4-[4-[ [4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル ] ピペラジン-1-イル ] カルボニル ]-2-メチルフェニル] ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の反応により、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[3-メチル-4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.28 (3H, s), 3.13 (4H, br), 3.63 (2H, br), 3.86 (2H, br), 7.15-7.28 (5H, m), 7.60 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.90-7.96 (3H, m), 8.26 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 8.31 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  522 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 524 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 60.05; H, 4.85; Cl, 6.56; N, 7.78; S, 5.94.

分析値: C, 59.71; H, 4.68; Cl, 6.87; N, 7.63; S, 5.91.

#### 実施例A-7 3

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(2-メチルピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様の反応により、4-(2-メチル-4-ピリジル) 安息香酸 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.76 (3H, s), 3.00-3.90 (8H, m) 7.56 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.74 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 8.00 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J=6.4$  Hz), 8.19 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.22-8.29 (3H, m), 8.51 (1H, br s), 8.80 (1H, d,  $J=6.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  506 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 508 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 56.06; H, 5.05; Cl, 12.26; N, 7.26; S, 5.54.

分析値: C, 55.84; H, 5.03; Cl, 12.26; N, 6.87; S, 5.54.

#### 実施例A-7 4

4-[4-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル]-2-メチルピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様の反応により、1-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(2-メチルピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.58 (3H, s), 3.13 (4H, br), 3.65 (2H, br), 3.84 (2H, br), 7.34 (1H, dd,  $J = 6.8, 2.4$  Hz), 7.41 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.56-7.62 (3H, m), 7.76 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.91-7.96 (3H, m), 8.28-8.32 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  522  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 524  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 0.05\text{CH}_2\text{Cl}_2$  として

計算値: C, 59.69; H, 4.83; Cl, 7.16; N, 7.72; S, 5.89.

分析値: C, 59.47; H, 4.87; Cl, 6.98; N, 7.48; S, 6.10.

#### 実施例 A-7 5

4-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル-2-[2-(モルホリン-4-イル) エチルアミノ] カルボニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-4 と同様の反応により、4-[4-[2-カルボキシ-4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン *N*-オキシドおよび 4-(2-アミノエチル) モルホリンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.22 (4H, s), 2.35-2.80 (6H, br), 3.20-3.90 (3H, br), 3.74 (4H, s), 4.20-4.60 (1H, br), 5.25-5.50 (1H, br), 6.80-7.20 (1H, br), 7.45-7.70 (7H, m), 7.76 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.85-7.95 (3H, m), 8.26 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 8.32 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  664  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 666  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

#### 実施例 A-76

4-[4-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[[2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ]カルボニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-4 と同様の反応により、4-[4-[2-カルボキシ-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシドおよび 2-(ジメチルアミノ)エチルアミンを原料として、標題化合物を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  2.29 (6H, s), 2.35-2.75 (6H, br), 3.35-3.90 (3H, br), 4.40-4.60 (1H, br), 5.25-5.50 (1H, br), 7.00-7.20 (1H, br), 7.45-7.65 (7H, m), 7.77 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.4$  Hz), 7.85-7.95 (3H, m), 8.26 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.34 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  622  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 624  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

元素分析:  $C_{31}H_{32}N_5O_5S \cdot 0.05CH_2Cl_2 \cdot 2H_2O$  として

計算値: C, 56.30; H, 5.49; N, 10.57; Cl, 5.89; S, 4.84.

分析値: C, 56.27; H, 5.37; N, 10.39; Cl, 6.01; S, 4.91.

#### 実施例 A-77

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-メトキシカルボニルメチル-1-[4-(ピリジン-2-イル)ベンゾイル]ピペラジン

実施例 A-68 と同様の反応により、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-メトキシカルボニルメチルピペラジン (723 mg) および 4-(2-ピリジル)安息香酸 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  2.30-4.50 (11H, m), 5.06 (1H, br s), 7.30-7.50 (3H, m),

7.72 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.80–7.85 (1H, m), 7.85–7.95 (1H, m), 7.98 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.10 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.25–8.30 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.65–8.70 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  564  $[(M + H)^+, C1^{35}]$ , 566  $[(M + H)^+, C1^{37}]$ .

元素分析:  $C_{29}H_{26}ClN_3O_5S \cdot 1.1H_2O$ として

計算値: C, 59.66; H, 4.87; N, 7.20; Cl, 6.07; S, 5.49.

分析値: C, 59.53; H, 4.61; N, 7.05; Cl, 6.33; S, 5.70.

#### 実施例A-78

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-カルボキシメチル-1-[4-(ピリジン-2-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例A-3と同様の反応により、4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-メトキシカルボニルメチル-1-[4-(ピリジン-2-イル) ベンゾイル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.30–4.50 (8H, m), 5.05 (1H, br s), 7.35–7.40 (1H, m), 7.43 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.72 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.85–7.90 (1H, m), 7.97 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.08 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.25–8.30 (2H, m), 8.49 (1H, s), 8.65–8.70 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  550  $[(M + H)^+, C1^{35}]$ , 552  $[(M + H)^+, C1^{37}]$ .

元素分析:  $C_{28}H_{24}ClN_3O_5S \cdot 0.4HCl \cdot 0.9H_2O$ として

計算値: C, 57.90; H, 4.55; N, 7.23; Cl, 8.55; S, 5.52.

分析値: C, 57.76; H, 4.26; N, 7.02; Cl, 8.44; S, 5.27.

#### 実施例A-79

2-カルバモイルメチル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[4-(ピリジン-2-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩



実施例A-35と同様の反応により、4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-カルボキシメチル-1-[4-(ピリジン-2-イル)ベンゾイル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.20-4.50 (8H, m), 5.10 (1H, br s), 6.96 (2H, br s), 7.45-7.55 (3H, m), 7.70-7.85 (3H, m), 8.05-8.35 (6H, m), 8.50 (1H, s), 8.81 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  549 [(M + H) $^+$ , C1 $^{35}$ ], 551 [(M + H) $^+$ , C1 $^{37}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 1.3\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 53.94; H, 4.74; N, 8.99; Cl, 13.08; S, 5.14.

分析値: C, 53.85; H, 4.87; N, 8.80; Cl, 13.19; S, 5.27.

#### 実施例A-80

1-[(2)-4-クロロ- $\beta$ -(2-ヒドロキシエタン-1-イル)- $\beta$ -スチリルスルホニル]-4-[4-(ピリジン-2-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

氷冷下 4-*tert*-ブトキシカルボニル-1-[(2)-4-クロロ- $\beta$ -[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]- $\beta$ -スチリルスルホニル]ピペラジン (355 mg) をエタノール (3 ml) に溶解し、飽和塩酸エタノール (6 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた残渣を用いて、実施例A-4と同様の反応により、標題化合物 (285 mg, 65%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.58 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.06 (4H, br s), 3.15-3.60 (4H, br), 3.68 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 7.24 (1H, s), 7.38 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.40 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.47-7.57 (3H, m), 8.02-8.10 (2H, m), 8.14 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.74 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  512 (M + H) $^+$ .

#### 実施例A-81

1-[(*E*-4-クロロ- $\beta$ -(2-ヒドロキシエタン-1-イル)- $\beta$ -スチリルスルホニル]-4-[4-(ピリジン-2-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例A-80と同様に、4-*tert*-ブトキシカルボニル-1-[(*E*-4-クロロ- $\beta$ -(2-(メトキシメチルオキシ)エチル)- $\beta$ -スチリルスルホニル]ピペラジン (355 mg) を原料として、標題化合物 (240 mg, 74%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.74 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 3.27 (4H, br s), 3.37-3.85 (6H, m), 7.45 (1H, s), 7.50-7.60 (5H, m), 7.68 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.06-8.17 (4H, m), 8.75 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  512 ( $M + H$ ) $^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 1.1\text{HCl} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 55.12; H, 5.11; N, 7.42; Cl, 13.14; S, 5.66.

分析値: C, 55.22; H, 5.21; N, 7.20; Cl, 12.97; S, 5.66.

実施例A-7および実施例A-1と同様に実施例A-82～実施例A-86に示す化合物を合成した。

実施例A-82

1-[(6-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.80-4.30 (8H, br), 7.34 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.7$  Hz), 7.43-7.62 (9H, m), 7.69 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.04 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.33 (1H, s), 8.70 (2H, br s).

元素分析:  $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}_2$  として

計算値: C, 58.01; H, 4.06; Cl, 5.71; N, 9.02; S, 10.32.

分析値: C, 58.34; H, 4.23; Cl, 5.78; N, 8.85; S, 9.96.

実施例A-83

1-[(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.67 (3H, s), 3.15-3.31 (4H, br), 3.37-3.84 (4H, br), 7.58 (1H, m), 7.65 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.92-8.03 (2H, br), 8.13 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.15-8.24 (4H, m), 8.79-8.92 (2H, br).

MS (FAB)  $m/z$  512  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 514  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 54.21; H, 4.29; Cl, 12.80; N, 7.59; S, 11.58.

分析値: C, 54.25; H, 4.25; Cl, 12.98; N, 7.52; S, 11.52.

#### 実施例A-84

1-[(1-フェニルスルホニル 5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.25 (9H, s), 3.35-4.00 (8H, m), 7.43 (2H, t,  $J = 8.1$  Hz), 7.47-7.64 (7H, m), 7.64-7.74 (3H, m), 8.00 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.71 (2H, br s).

#### 実施例A-85

1-[(5-クロロベンゾ[b]フラン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.20-3.55 (6H, br), 3.60-3.90 (2H, br), 7.61 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.61 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.68 (1H, s), 7.84 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.94 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.05 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.34 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 8.95 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  482  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 484  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 : C, 54.47; H, 4.23; Cl, 13.40; N, 7.94; S, 6.06.

分析値 : C, 54.48; H, 4.14; Cl, 13.41; N, 7.83; S, 6.17.

#### 実施例 A-86

1-[(6-クロロベンゾ[b]フラン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.20-3.45 (4H, br), 3.35-3.55 (2H, br), 3.65-3.85 (2H, br), 7.48 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.73 (1H, s), 7.80-8.10 (1H, m), 7.86 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.98 (1H, s), 8.04 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.20-8.32 (1/2H, m), 8.60-9.49 (1H, br), 8.90-8.93 (1/2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  482  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 484  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

元素分析 :  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 : C, 55.03; H, 4.16; Cl, 13.54; N, 8.02; S, 6.12.

分析値 : C, 55.06; H, 4.12; Cl, 13.62; N, 7.89; S, 6.11.

実施例 A-7 および実施例 A-4 と同様に実施例 A-87 ~ 実施例 A-93 に示す化合物を合成した。

#### 実施例 A-87

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.45-3.53 (4H, br), 3.53-3.98 (4H, br), 7.40-7.50 (4H, m), 7.52-7.60 (6H, m), 7.70 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.01 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.24 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 8.73 (2H, br).

MS (FAB)  $m/z$  621  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 623  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

元素分析 :  $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.1\text{CH}_2\text{Cl}_2$  として

計算値 : C, 57.42; H, 4.03; Cl, 6.76; N, 8.90; S, 10.19.

分析値 : C, 57.10; H, 4.35; Cl, 6.58; N, 8.80; S, 10.04.

#### 実施例A-88

1-[(1-フェニルスルホニル 2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.43-3.53 (4H, br), 3.53-3.94 (4H, br), 7.43 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.40-7.46 (2H, m), 7.48-7.65 (10H, m), 7.69 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.04 (3H, m), 8.30 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.69 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  587 ( $M + H$ ) $^+$ .

元素分析 :  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 : C, 60.49; H, 4.57; N, 9.41; S, 10.77.

分析値 : C, 60.32; H, 4.73; N, 9.41; S, 10.43.

#### 実施例A-89

1-[(1-フェニルスルホニル 5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ホモピペラジン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.85-1.92 (1H, m), 2.13-2.20 (1H, m), 3.47-3.76 (1H, m), 3.54-3.73 (5H, m), 3.87-3.98 (2H, m), 7.38-7.60 (11H, m), 7.69 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 8.02-8.08 (2H, m), 8.18-8.23 (1H, m), 8.69 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  635 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 637 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

#### 実施例A-90

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-2-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.92-3.26 (4H, br), 3.35-3.78 (4H, br), 7.03 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.34 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 7.47-7.56 (4H, m), 7.80 (1H, d,

$J = 2.0$  Hz), 8.02-8.16 (4H, m), 8.73 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz), 12.40 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  481 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 483 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S · 0.9HCl · 1.6H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 53.13; H, 4.66; Cl, 12.41; N, 10.33; S, 5.91.

分析値: C, 53.29; H, 4.89; Cl, 12.40; N, 10.15; S, 5.92.

#### 実施例A-91

1-[(5-クロロ-1-メチルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.09-3.45 (4H, br), 3.49-4.03 (4H, br), 3.70 (3H, s), 7.08 (1H, m), 7.33 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.44-7.53 (3H, m), 7.64-7.69 (3H, m), 8.69 (2H, br).

MS (FAB)  $m/z$  495 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 497 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S · 0.1HCl · 0.2H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 56.12; H, 4.60; Cl, 13.25; N, 10.47; S, 5.99.

分析値: C, 56.13; H, 4.54; Cl, 13.25; N, 10.40; S, 5.99.

#### 実施例A-92

1-[(5-クロロ-1-エチルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1.30 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.15-3.37 (4H, br), 3.38-3.57 (2H, br), 3.65-3.87 (2H, br), 4.47 (2H, q,  $J = 6.8$  Hz), 7.17 (1H, s), 7.41 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.63 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.05 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.31 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 8.94 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  509 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 511 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析:  $C_{26}H_{25}ClN_4O_3S \cdot 1.1 HCl \cdot 1.2 H_2O$  として

計算値: C, 54.71; H, 5.03; Cl, 13.04; N, 9.82; S, 5.62.

分析値: C, 54.51; H, 5.11; Cl, 13.06; N, 9.68; S, 5.71.

#### 実施例 A-93

1-[(5-クロロ-1-エトキシカルボニルメチルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.19 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.00-3.29 (4H, br), 3.30-3.85 (4H, br), 4.14 (2H, q,  $J = 6.8$  Hz), 5.30 (2H, s), 7.17-7.27 (1H, m), 7.42 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.84 (1H, s), 8.01 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.21 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz), 8.88 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  567 [(M + H) $^+$ ,  $Cl^{35}$ ], 569 [(M + H) $^+$ ,  $Cl^{37}$ ].

元素分析:  $C_{28}H_{27}ClN_4O_3S \cdot 0.9HCl \cdot 0.5H_2O$  として

計算値: C, 55.23; H, 4.78; Cl, 11.06; N, 9.20; S, 5.27.

分析値: C, 54.91; H, 5.06; Cl, 10.78; N, 9.22; S, 5.45.

実施例 A-4 と同様に実施例 A-94 ~ 実施例 A-98 に示す化合物を合成した。

#### 実施例 A-94

1-[(5-クロロベンゾチアゾール-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.28-3.90 (8H, m), 7.61 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.04 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.28 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 8.38 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.43 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.93 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  499 [(M + H) $^+$ ,  $Cl^{35}$ ], 501 [(M + H) $^+$ ,  $Cl^{37}$ ].

元素分析:  $C_{23}H_{19}ClN_4O_3S_2 \cdot HCl \cdot 0.6H_2O$ として

計算値: C, 50.57; H, 3.91; Cl, 12.98; N, 10.26; S, 11.74.

分析値: C, 50.72; H, 3.90; Cl, 13.22; N, 9.99; S, 11.35.

#### 実施例A-95

1-[(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.28-3.90 (8H, m), 7.55 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.85-7.93 (4H, m), 8.29 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.50 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.73 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  499 [(M + H) $^+$ ,  $Cl^{35}$ ], 501 [(M + H) $^+$ ,  $Cl^{37}$ ].

元素分析:  $C_{23}H_{19}ClN_4O_3S_2 \cdot 0.25HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 53.42; H, 3.95; Cl, 8.57; N, 10.83; S, 12.40.

分析値: C, 53.22; H, 3.91; Cl, 8.41; N, 10.70; S, 12.59.

#### 実施例A-96

1-[(5-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.02-4.00 (8H, m), 7.51 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.62 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 7.82 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.04 (1H, s), 8.17 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.19 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.65 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  498 [(M + H) $^+$ ,  $Cl^{35}$ ], 499 [(M + H) $^+$ ,  $Cl^{37}$ ].

元素分析:  $C_{24}H_{20}ClN_3O_3S_2 \cdot HCl$ として

計算値: C, 53.93; H, 3.96; Cl, 13.27; N, 7.86; S, 12.00.

分析値: C, 53.79; H, 4.07; Cl, 13.37; N, 7.70; S, 12.07.



## 実施例A-97

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.03-3.88 (8H, m), 7.56-7.61 (3H, m), 8.02 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.09 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.29 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.94 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  498  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 500  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 52.17; H, 4.20; Cl, 12.83; N, 7.61; S, 11.61.

分析値: C, 52.18; H, 4.14; Cl, 12.84; N, 7.56; S, 11.70.

## 実施例A-98

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-2-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.02-3.90 (8H, m), 7.55 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz), 7.62 (1H, t,  $J = 6.3$  Hz), 8.07-8.20 (6H, m), 8.33 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.77 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  498  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 500  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.8 \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 52.52; H, 4.15; Cl, 12.92; N, 7.66; S, 11.68.

分析値: C, 52.69; H, 4.18; Cl, 12.63; N, 7.46; S, 11.68.

## 実施例A-99

1-[(6-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

1-[(1-フェニルスルホニル 6-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン (380 mg) のテトラヒドロフラン (4.0 ml) に溶解し、メタノール (4.0 ml)、水酸化カリウム (34.3 mg) を室温にて加えて2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 ml) を加え弱酸性にした後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (40 ml) を加え弱塩基性にし、ジクロロメタン (30 ml) を加え有機層を分取後、さらにジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン : メタノール = 20 : 2 : 1) を用いて精製し、ヘキサンとジクロロメタンの混合溶媒より再結晶して白色固体として標題化合物 (157 mg, 53%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.70-4.20 (8H, br), 7.02 (1H, br s), 7.23 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz), 7.42-7.50 (5H, m), 7.62-7.68 (3H, m), 8.69 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 8.78 (1H, br s).

実施例A-99と同様に実施例A-100～実施例A-103に示す化合物を合成した。

#### 実施例A-100

1-[(インドール-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.00-3.20 (4H, br), 3.42-3.84 (4H, br), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.33 (1H, m), 7.50 (3H, m), 7.72 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz), 7.82 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.65 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 12.20 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  447 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 64.04; H, 5.02; N, 12.45; S, 7.12.

分析値: C, 64.23; H, 5.30; N, 12.06; S, 7.07.

## 実施例A-101

1-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル ]-4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.94-3.25 (4H, br), 3.30-3.41 (4H, br), 7.03 (1H, s), 7.33 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.80 (1H, s), 8.03 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.33 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 8.95 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 12.5 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  481  $[(M + H)^+, \text{C}1^{35}]$ , 483  $[(M + H)^+, \text{C}1^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 52.95; H, 4.63; Cl, 13.02; N, 10.29; S, 5.89.

分析値: C, 53.34; H, 4.74; Cl, 12.87; N, 9.92; S, 5.77.

## 実施例A-102

1-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル ]-4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ホモピペラジン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.75-1.85 (1H, br), 2.02-2.13 (1H, br), 3.50-3.73 (6H, m), 3.92-3.96 (1H, br), 7.00 (1H, m), 7.28-7.35 (1H, m), 7.43-7.52 (2H, m), 7.58 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.74-7.78 (1H, m), 7.93-8.07 (2H, m), 8.14-8.36 (2H, m), 8.83-8.95 (2H, m), 12.43 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  495  $[(M + H)^+, \text{C}1^{35}]$ , 497  $[(M + H)^+, \text{C}1^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 1.05\text{HCl} \cdot 0.85\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 54.73; H, 4.73; Cl, 13.25; N, 10.21; S, 5.85.

分析値: C, 55.04; H, 5.03; Cl, 13.23; N, 9.89; S, 5.61.

## 実施例A-103

1-[ (5-エチニルインドール-2-イル) スルホニル] -4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.85-3.40 (4H, br), 3.06 (1H, s), 3.40-4.10 (4H, br), 7.01 (1H, br s), 7.39 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.45 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.45-7.50 (3H, m), 7.64 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.89 (1H, br s), 8.70 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 9.55 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  471 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 実施例 A-104

*cis*-4-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -2,6-ジメチル-1-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

*cis*-1-(4-ブromoベンゾイル)-4-[ (5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル] -1-(4-ブromoベンゾイル)-2,6-ジメチルピペラジン (800 mg)、ジエチル 4-ピリジルボラン (255 mg)、臭化 テトラブチルアンモニウム (275 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(0) (175 mg) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、水酸化カリウム (289 mg)、水 (0.745 ml) を加えて3時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルと水を加えて有機層を分取後、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% メタノール-ジクロロメタン) で精製後、エタノールから結晶化させて標題化合物 (580 mg, 53%) を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.33 (6H, br), 2.60-2.70 (2H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.70-4.10 (1H, br), 4.40-4.90 (1H, br), 7.02 (1H, s), 7.30-7.35 (1H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 7.72 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 7.75-7.85 (3H, m), 8.65 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 12.43 (1H, s).

元素分析:  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 60.70; H, 5.02; Cl, 6.89; N, 10.89; S, 6.23.

分析値 : C, 61.03; H, 5.06; Cl, 7.09; N, 10.51; S, 6.09.

#### 実施例 A-105

1-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル ]-4-[ (5-(ピリジン-4-イル) ピリミジン-2-イル) カルボニル ] ピペラジン

室温で 1-[ (5-ブロモピリミジン-2-イル) カルボニル ]-4-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル ] ピペラジン (485 mg) と 4-ピリジルホウ酸 (197 mg) をジメトキシエタン (10 ml) とメタノール (10 ml) の混合溶媒に懸濁させ、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (116 mg) とフッ化セシウム (1.00 g) を順次加えて 1 週間加熱還流した。室温まで冷却し、反応液を減圧濃縮後ジクロロメタンと水を加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー (2% メタノール-ジクロロメタン) で精製後、エタノール中析出してきた淡黄色結晶を濾取し、ジクロロメタンに溶解させ 1 N 塩酸エタノールを加えたのちに、溶媒を減圧留去し、酢酸エチル中析出した黄色結晶を濾取乾燥して標題化合物 (40%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.96 (2H, br s), 3.16 (2H, br s), 3.38 (2H, br s), 3.81 (2H, br s), 7.05 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.35 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.13 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 8.87 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 9.37 (2H, s), 12.48 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  483 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 485 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

元素分析 :  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S} \cdot 0.9\text{HCl} \cdot 1.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 48.84; H, 4.23; Cl, 12.45; N, 15.53; S, 5.93.

分析値 : C, 49.11; H, 4.27; Cl, 12.26; N, 15.34; S, 5.91.

実施例A-6と同様に実施例A-106～実施例A-120に示す化合物を合成した。

実施例A-106

4-[4-[[4-[(6-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.90-4.10 (8H, br), 7.02 (1H, d,  $J = 1.0$  Hz), 7.22 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.7$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.47 (1H, s), 7.50 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.63 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.29 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 9.32 (1H, br s).

元素分析:  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 1.7\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 54.64; H, 4.66; Cl, 6.72; N, 10.62; S, 6.08.

分析値: C, 54.63; H, 4.65; Cl, 6.91; N, 10.42; S, 6.07.

実施例A-107

4-[4-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.00-3.20 (4H, br), 3.34-3.58 (2H, br), 3.60-3.84 (2H, br), 7.03 (1H, s), 7.34 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.47 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.79 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 7.80 (1H, s), 7.81 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.28 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 12.43 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  497  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 499  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 57.59; H, 4.31; Cl, 7.08; N, 11.19; S, 6.41.

分析値: C, 57.60; H, 4.38; Cl, 7.26; N, 11.09; S, 6.16.

実施例A-108

4-[4-[4-[4-(5-クロロ-1-メチルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.06-3.45 (4H, br), 3.48-4.06 (4H, br), 4.00 (3H, s), 7.07 (1H, m), 7.33 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.35 (2H, dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz), 7.45-7.57 (4H, m), 7.61 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.66 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.27 (2H, d, *J* = 6.8 Hz).

MS (FAB) *m/z* 511 [(*M* + *H*)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 513 [(*M* + *H*)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S · 0.9 H<sub>2</sub>O · 0.05 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>として

計算値: C, 56.61; H, 4.72; Cl, 7.34; N, 10.54; S, 6.03.

分析値: C, 56.51; H, 4.71; Cl, 7.51; N, 10.37; S, 6.29.

#### 実施例A-109

2-[4-[4-[4-(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3.04-3.18 (4H, br), 3.37-3.83 (4H, br), 7.03 (1H, s), 7.33 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.38-7.44 (2H, m), 7.45 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.50 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.61-7.67 (1H, m), 7.80 (1H, s), 7.85 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 8.33 (1H, m), 12.40 (1H, br).

MS (FAB) *m/z* 497 [(*M* + *H*)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 499 [(*M* + *H*)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S · 0.2 H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 57.59; H, 4.31; Cl, 7.08; N, 11.19; S, 6.41.

分析値: C, 57.72; H, 4.58; Cl, 7.13; N, 10.86; S, 6.29.

#### 実施例A-110

4-[4-[4-[4-(5-クロロ-1-エチルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.30 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.18-3.38 (4H, br), 3.40-3.61 (2H, br), 3.62-3.84 (2H, br), 4.46 (2H, q,  $J = 6.8$  Hz), 7.16 (1H, s), 7.41 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.72 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.78-7.88 (5H, m), 8.28 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  525  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 527  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.4 \text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 58.67; H, 4.89; Cl, 6.66; N, 10.53; S, 6.02.

分析値: C, 58.73; H, 4.91; Cl, 6.88; N, 10.26; S, 5.96.

#### 実施例A-111

4-[4-[4-[5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.67 (3H, s), 3.12-3.29 (4H, br), 3.37-3.86 (4H, br), 7.48 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.65 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.80 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.81 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.27 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  528  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 530  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 55.54; H, 4.36; Cl, 6.56; N, 7.77; S, 11.86.

分析値: C, 55.73; H, 4.40; Cl, 6.67; N, 7.52; S, 11.72.

#### 実施例A-112

4-[4-[4-[*cis*-4-[5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.32 (6H, br), 2.60-2.70 (2H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.80-4.10 (1H, br), 4.50-4.90 (1H, br), 7.01 (1H, s), 7.30-7.35 (1H, m),



7.45-7.55 (3H, m), 7.75-7.85 (5H, m), 8.27 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 12.44 (1H, s).

元素分析:  $C_{26}H_{25}ClN_4O_4S \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 58.48; H, 4.91; Cl, 6.64; N, 10.49; S, 6.00.

分析値: C, 58.68; H, 5.02; Cl, 6.72; N, 10.51; S, 6.04.

#### 実施例A-113

4-[4-[[4-[(5-クロロベンゾ[b]フラン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  3.20-3.50 (4H, br), 3.50-4.05 (4H, br), 7.34 (1H, s), 7.45-7.53 (6H, m), 7.62 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.69 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  498 [(M + H) $^+$ ,  $Cl^{35}$ ], 500 [(M + H) $^+$ ,  $Cl^{37}$ ].

元素分析:  $C_{24}H_{20}ClN_3O_5S \cdot 0.25H_2O$ として

計算値: C, 57.37; H, 4.11; Cl, 7.06; N, 8.36; S, 6.38.

分析値: C, 57.31; H, 4.30; Cl, 7.17; N, 8.22; S, 6.40.

#### 実施例A-114

4-[4-[[4-[(6-クロロベンゾ[b]フラン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  3.20-3.50 (4H, br), 3.50-4.10 (4H, br), 3.65-3.85 (2H, br), 7.35-7.41 (2H, br), 7.46-7.55 (5H, br), 7.58-7.67 (5H, m), 8.27 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz).

HRMS (FAB)  $m/z$  498.0901 (M + H) $^+$  (calcd for  $C_{24}H_{21}ClN_3O_5S$  498.0890).

#### 実施例A-115

4-[4-[[4-[(5-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]

カルボニル] フェニル] ピリジン *N*-オキシド

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3.02-3.90 (8H, m), 7.59 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.64 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.01-8.05 (3H, m), 8.18 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.20 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.31 (2H, d, *J* = 6.3 Hz), 8.94 (2H, d, *J* = 6.3 Hz).

MS (FAB) *m/z* 514 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 516 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · 0.8 H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 54.55; H, 4.12; Cl, 6.71; N, 7.95; S, 12.14.

分析値: C, 54.66; H, 4.09; Cl, 6.95; N, 7.77; S, 11.87.

#### 実施例A-116

4-[4-[[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3.16-3.88 (8H, m), 7.48 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.58 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.77 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.79 (1H, s), 7.81 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.08 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.27 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 8.33 (1H, s).

MS (FAB) *m/z* 514 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 516 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> · 1.2 H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 53.82; H, 4.22; Cl, 6.62; N, 7.84; S, 11.97.

分析値: C, 53.66; H, 4.22; Cl, 6.81; N, 7.61; S, 11.72.

#### 実施例A-117

2-[4-[[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3.06-3.94 (8H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 7.46 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.54-7.63 (2H, m), 7.86 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.07 (2H, t, *J* = 4.4

Hz), 8.27-8.34 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  514 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 516 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> · 0.5 H<sub>2</sub>O · 0.1CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>として

計算値: C, 54.56; H, 4.01; Cl, 7.99; N, 7.89; S, 12.04.

分析値: C, 54.93; H, 3.95; Cl, 7.90; N, 7.74; S, 11.71.

#### 実施例A-118

4-[4-[4-[5-クロロベンゾチアゾール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.40-4.00 (8H, m), 7.50 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.51 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.58 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.63 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.93 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.19 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.27 (2H, d, *J* = 7.3 Hz).

MS (FAB)  $m/z$  515 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 517 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> · 0.1H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 53.45; H, 3.74; Cl, 6.86; N, 10.84; S, 12.41.

分析値: C, 53.19; H, 3.72; Cl, 7.09; N, 10.70; S, 12.29.

#### 実施例A-119

4-[4-[4-[6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3.30-3.85 (8H, m), 7.50 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.77 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.80 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.83 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.28 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 8.29 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.50 (1H, d, *J* = 2.0 Hz).

MS (FAB)  $m/z$  515 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 517 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>として

計算値: C, 53.64; H, 3.72; Cl, 6.88; N, 10.88; S, 12.45.

分析値 : C, 53.64; H, 3.99; Cl, 6.63; N, 10.90; S, 12.30.

実施例 A-120

4-[4-[4-[5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン N-オキシド

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.80-3.90 (8H, br), 4.05 (1H, s), 7.06 (1H, br s), 7.39 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.43-7.52 (3H, m), 7.77-7.86 (4H, m), 7.89 (1H, br s), 8.27 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 12.43 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  487 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

元素分析 :  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 61.89; H, 4.79; N, 11.10; S, 6.36.

分析値 : C, 62.00; H, 4.67; N, 11.08; S, 6.35.

実施例 A-121

1-[6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[2-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-5-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例 A-4 と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.06 (2H, br), 3.14 (2H, br), 3.45-3.85 (4H, m), 7.74 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.19 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.25-8.29 (2H, m), 8.31 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 8.52 (1H, br s), 8.89 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 9.02 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  494 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 496 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

元素分析 :  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 52.56; H, 4.23; Cl, 12.93; N, 12.77; S, 5.85.

分析値 : C, 52.47; H, 4.20; Cl, 13.09; N, 12.60; S, 5.98.

## 実施例A-122

4-[5-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-2-イル]ピリジン N-オキシド

実施例A-6と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.05-3.30 (4H, br), 3.55-4.00 (4H, br), 7.61 (1H, dd,  $J$  = 8.3 and 2.0 Hz), 7.76 (1H, dd,  $J$  = 8.8 and 2.0 Hz), 7.91-7.97 (3H, m), 8.25-8.29 (2H, m), 8.31-8.35 (3H, m), 8.77 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  510  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 512  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 54.97; H, 4.15; Cl, 6.76; N, 13.36; S, 6.11.

分析値: C, 54.99; H, 4.08; Cl, 6.75; N, 13.24; S, 6.20.

## 実施例A-123

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例A-105と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.94 (2H, br s), 3.13 (2H, br s), 3.37 (2H, br s), 3.80 (2H, br s), 7.74 (1H, dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz), 7.83 (1H, dd,  $J$  = 8.8, 2.0 Hz), 8.05-8.18 (2H, br), 8.19 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 8.25-8.32 (2H, m), 8.52 (1H, br s), 8.82-8.91 (2H, br), 9.33-9.38 (2H, m)

MS (FAB)  $m/z$  494  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 496  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0.95\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 53.62; H, 4.12; Cl, 12.86; N, 13.03; S, 5.96.

分析値: C, 53.50; H, 4.09; Cl, 12.76; N, 12.87; S, 5.91.

## 実施例A-124

4-[2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.14-3.17 (2H, m), 3.25-3.28 (2H, m), 3.55-3.58 (2H, m), 3.94-3.98 (2H, m), 7.50 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.91-7.96 (3H, m), 8.30-8.35 (3H, m), 8.98 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  510  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 512  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 55.35; H, 4.10; Cl, 6.81; N, 13.45; S, 6.16.

分析値: C, 55.01; H, 4.01; Cl, 7.00; N, 13.28; S, 6.28.

#### 実施例A-125

4-[4-[[4-[(6-ブロモナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-1と同様に、4-[4-[(ピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド・塩酸塩、(6-ブロモナフタレン-2-イル)スルホニルクロリドを原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.80-3.40 (4H, br), 3.40-4.05 (4H, br), 7.43 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.47 (2H, d,  $J = 7.1$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.70-7.78 (2H, m), 7.85 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.13 (1H, s), 8.26 (2H, d,  $J = 7.1$  Hz), 8.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  552  $[(M + H)^+, \text{Br}^{79}]$ , 554  $[(M + H)^+, \text{Br}^{81}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 55.62; H, 4.13; N, 7.48; Br, 14.23; S, 5.71.

分析値: C, 55.36; H, 3.89; N, 7.41; Br, 14.20; S, 5.59.

## 実施例 A-126

1-[(6-ブロモナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

実施例 A-1 と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.80-3.40 (4H, br), 3.40-4.10 (4H, br), 7.43 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.47 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz), 7.63 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.72-7.78 (2H, m), 7.86 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.30 (1H, s), 8.68 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  536 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Br}^{79}$ ], 538 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Br}^{81}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 57.25; H, 4.25; N, 7.70; Br, 14.65; S, 5.88.

分析値: C, 57.51; H, 3.96; N, 7.67; Br, 14.76; S, 6.01.

## 実施例 A-127

1-[(6-エチルナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

1-[(6-ブロモナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン (310 mg) 及びトリフェニルホスフィン (455 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (テトラヒドロフラン 1.0 ml) に、トリエチルアミン (3.0 ml)、*N,N*-ジメチルホルムアミド (1.0 ml)、トリメチルシリルアセチレン (130 ml)、及び酢酸パラジウム (13.0 mg) を加えて2時間加熱還流した。室温まで放冷後、ジクロロメタン (15 ml) と水 (30 ml) を加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン = 3 : 1) で精製して無色アモルファスを得た。これをメタノール (25 ml) に溶解し、テトラヒドロフラン (5.0

ml)、炭酸カリウム (300 mg) を加えて 30 分間攪拌後、ジクロロメタン (30 ml) と水 (50 ml) を加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : アセトン = 4 : 1) で精製後、ジクロロメタン、アセトンと水の混合溶媒中粉碎洗浄して標題化合物 (210 mg, 75 %) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.80-4.10 (8H, br), 7.43 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.47 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 7.67 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.68 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz), 7.93 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.11 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.68 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  482 ( $M + H$ ) $^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 68.81; H, 4.91; N, 8.60; S, 6.56.

分析値: C, 68.96; H, 4.91; N, 8.47; S, 6.52.

#### 実施例 A-128

4-[4-[4-[4-(6-エチニルナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様に、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.95-4.00 (8H, br), 7.42 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.68 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.10 (1H, s), 8.25 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 8.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  498 [ $M + H$ ] $^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 65.23; H, 4.89; N, 8.15; S, 6.22.

分析値: C, 65.41; H, 5.14; N, 8.19; S, 6.11.



## 実施例A-129

2-カルバモイルメチル-4-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニル-5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

実施例A-7、実施例A-1と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.44-3.28 (4H, m), 3.50-4.14 (2H, m), 4.45-4.78 (1H, m), 5.58-5.79 (1H, m), 7.44-7.65 (13H, m), 7.69 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.05 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.13-8.17 (1H, m), 8.69 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  678  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 680  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

## 実施例A-130

2-カルバモイルメチル-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

実施例A-99と同様に、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.55-2.80 (2H, m), 3.00-4.56 (6H, m), 5.05-5.17 (1H, m), 6.90-7.05 (2H, m), 7.34 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.2$  Hz), 7.40-7.63 (4H, m), 7.79 (1H, m), 7.99 (1H, m), 8.24 (2H, br), 8.90 (1H, m), 12.43 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  538  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 540  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S} \cdot 1.2\text{HCl} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 49.82; H, 4.86; Cl, 12.44; N, 11.17; S, 5.12.

分析値: C, 50.14; H, 5.07; Cl, 12.54; N, 10.80; S, 5.18.

## 実施例A-131

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[2-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-5-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例A-4と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.08 (2H, br), 3.18 (2H, br), 3.52 (2H, br), 3.77 (2H, br), 7.04 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.34 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.48–8.53 (2H, m), 8.91–8.95 (2H, m), 9.07 (2H, s), 12.46 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  483  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 485  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O} \cdot 0.2\text{EtOH}$  として

計算値: C, 48.74; H, 4.35; Cl, 12.84; N, 15.22; S, 5.81.

分析値: C, 48.87; H, 4.38; Cl, 12.82; N, 15.02; S, 5.86.

#### 実施例 A-132

1-[(6-クロロベンゾチオフェン-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例 A-105 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.03–3.06 (2H, m), 3.20–3.23 (2H, m), 3.41–3.44 (2H, m), 3.83–3.86 (2H, m), 7.61 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.13 (1H, s), 8.30–8.40 (3H, m), 8.90–9.02 (2H, br), 9.40–9.46 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  500  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 502  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 48.13; H, 3.74; Cl, 12.91; N, 12.75; S, 11.68.

分析値: C, 47.95; H, 3.78; Cl, 13.13; N, 12.65; S, 11.53.

#### 実施例 A-133

4-[2-[[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.24 (2H, br), 3.34 (2H, br), 3.60 (2H, br), 3.98 (2H, br),

7.47 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.83 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.88 (1H, br s), 8.33 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 9.00 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  516  $[(M + H)^+, C1^{35}]$ , 518  $[(M + H)^+, C1^{37}]$ .

元素分析:  $C_{22}H_{18}ClN_5O_4S \cdot 0.4H_2O$ として

計算値: C, 50.50; H, 3.62; Cl, 6.78; N, 13.39; S, 12.26.

分析値: C, 50.24; H, 3.62; Cl, 7.14; N, 13.19; S, 12.04.

#### 実施例A-134

4-[2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.95 (2H, br), 3.15 (2H, br), 3.37 (2H, br), 3.79 (2H, br), 7.05 (1H, s), 7.34 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.95 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.37 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 9.28 (2H, s), 12.47 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  499  $[(M + H)^+, C1^{35}]$ , 501  $[(M + H)^+, C1^{37}]$ .

元素分析:  $C_{22}H_{19}ClN_6O_4S \cdot 0.5H_2O \cdot 0.2EtOH$ として

計算値: C, 52.02; H, 4.13; Cl, 6.86; N, 16.25; S, 6.20.

分析値: C, 52.03; H, 3.99; Cl, 7.18; N, 15.99; S, 6.16.

#### 実施例A-135

4-[5-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-2-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.09 (2H, br), 3.16 (2H, br), 3.53 (2H, br), 3.75 (2H,

br), 7.03 (1H, s), 7.32 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.27 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.34 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.95 (2H, s), 12.42 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  499  $[(M + H)^+, C1^{35}]$ , 501  $[(M + H)^+, C1^{37}]$ .

元素分析:  $C_{22}H_{19}ClN_6O_4S \cdot H_2O$ として

計算値: C, 51.11; H, 4.09; Cl, 6.86; N, 16.26; S, 6.20.

分析値: C, 51.29; H, 4.34; Cl, 6.80; N, 15.90; S, 6.08.

#### 実施例A-136

1-[(5-クロロイソインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例A-105と同様に標題化合物を得た。

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.20 (2H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.62-3.78 (2H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.78 (2H, t,  $J = 4.9$  Hz), 4.63 (2H, s), 4.64 (2H, s), 7.35 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.42 (1H, s), 8.22 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 8.92 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 9.44 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  485  $[(M + H)^+, C1^{35}]$ , 487  $[(M + H)^+, C1^{37}]$ .

元素分析:  $C_{22}H_{21}ClN_6O_3S \cdot HCl \cdot 1.8H_2O$ として

計算値: C, 47.71; H, 4.66; Cl, 12.80; N, 15.17; S, 5.79.

分析値: C, 48.01; H, 4.39; Cl, 13.19; N, 14.74; S, 5.73.

実施例A-4と同様に実施例A-137、実施例A-138に示した化合物を合成した。

#### 実施例A-137

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)ピラジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.01 (2H, br), 3.14 (2H, br), 3.62 (2H, br), 3.81 (2H, br), 7.74 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.84 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.19 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.25-8.31 (2H, m), 8.46 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 8.52 (1H, br s), 8.91 (3H, m), 9.47 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  494  $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$ , 496  $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 0.2\text{AcOEt}$  として

計算値: C, 52.62; H, 4.38; Cl, 12.53; N, 12.37; S, 5.66.

分析値: C, 52.47; H, 4.51; Cl, 12.87; N, 12.09; S, 5.68.

#### 実施例A-138

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)ピラジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.04 (2H, br), 3.18 (2H, br), 3.63 (2H, br), 3.81 (2H, br), 7.05 (1H, s), 7.33 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.11 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 8.77 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 8.93 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 9.34 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 12.43 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  483  $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$ , 485  $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 52.75; H, 4.23; Cl, 7.08; N, 16.78; S, 6.40.

分析値: C, 52.78; H, 4.27; Cl, 7.17; N, 16.67; S, 6.37.

実施例A-6と同様の反応により、実施例A-139、実施例A-140に示した化合物を合成した。

#### 実施例A-139

4-[5-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピラジン-2-イル]ピリジン *N*-オキシド

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.19 (2H, br), 3.26 (2H, br), 3.88 (2H, br), 3.94 (2H, br), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.78 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.91-7.95 (3H, m), 7.98 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.30 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.32 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.90 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.99 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  510  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 512  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S} \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 54.41; H, 4.22; Cl, 6.69; N, 13.22; S, 6.05.

分析値: C, 54.27; H, 4.61; Cl, 6.99; N, 13.28; S, 6.12.

#### 実施例 A-140

4-[5-[4-[5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル)カルボニル]ピラジン-2-イル]ピリジン *N*-オキシド

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.03 (2H, br), 3.17 (2H, br), 3.63 (2H, br), 3.80 (2H, br), 7.04 (1H, s), 7.33 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.19 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.37 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.87 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 9.31 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 12.45 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  499  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 501  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 51.11; H, 4.09; Cl, 6.86; N, 16.26; S, 6.20.

分析値: C, 50.92; H, 4.05; Cl, 6.96; N, 15.88; S, 6.10.

#### 実施例 A-141

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(3-メチルピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-4 と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.36 (3H, s), 2.95-3.30 (4H, br), 3.35-3.90 (4H, br),

7.50 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.53 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.24-8.30 (2H, m), 8.50 (1H, br s), 8.72 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 8.80 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  506  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 508  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

元素分析:  $C_{27}H_{24}ClN_3O_3S \cdot 0.8HCl \cdot 1.5H_2O$ として

計算値: C, 57.68; H, 4.98; Cl, 11.35; N, 7.48; S, 5.70.

分析値: C, 57.50; H, 5.06; Cl, 11.35; N, 7.28; S, 5.95.

#### 実施例A-142

4-[4-[4-[6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]-3-メチルピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  2.21 (3H, s), 3.14 (4H, br), 3.68 (2H, br), 3.85 (2H, br), 7.09 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.41 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.90-7.96 (3H, m), 8.11 (1H, dd,  $J = 6.4, 1.5$  Hz), 8.15 (1H, br s), 8.31 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  522  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 524  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

元素分析:  $C_{27}H_{24}ClN_3O_4S \cdot 0.1H_2O$ として

計算値: C, 61.92; H, 4.66; Cl, 6.77; N, 8.02; S, 6.12.

分析値: C, 61.76; H, 4.72; Cl, 7.04; N, 7.76; S, 6.30.

#### 実施例A-143

1-(4-アミノベンゾイル)-4-[6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

実施例A-4と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.03 (2H, br s), 3.13 (2H, br s), 3.30 (2H, br s), 3.73 (2H, br s), 7.56 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.78–7.85 (3H, m), 8.18 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.25–8.30 (2H, m), 8.50 (1H, s), 9.10 (2H, br s), 9.38 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  457  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 459  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

#### 実施例 A-144

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イル)ベンゾイル]ピペラジン

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.04 (2H, br s), 3.13 (2H, br s), 3.37 (2H, br s), 3.74 (2H, br s), 4.00 (4H, s), 7.60 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.11 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.19 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.26 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.28 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.50 (1H, s), 11.00 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  483  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 485  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

#### 実施例 A-145

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-[2-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-4-イル]ベンゾイル]ピペラジン

実施例 A-4 と同様に標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54 (9H, s), 3.00–3.30 (4H, m), 3.40–4.10 (4H, m), 7.14 (1H, dd,  $J = 5.4, 1.5$  Hz), 7.38 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.53 (1H, br s), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.67 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz), 7.91–7.98 (3H, m), 8.18 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 8.32 (1H, s).



## 実施例A-146

1-[4-(2-アミノピリジン-4-イル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

実施例A-7と同様に、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.95-3.25 (4H, m), 3.30-3.93 (4H, m), 7.14-7.23 (2H, m), 7.51 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.66-7.75 (1H, m), 7.76 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.82 (1H, m), 8.03 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 8.05-8.12 (2H, m), 8.13-8.30 (3H, m), 8.50 (1H, s), 13.60 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  507  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 509  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 3.6\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 51.34; H, 5.17; Cl, 11.66; N, 9.21; S, 5.27.

分析値: C, 51.07; H, 5.24; Cl, 11.85; N, 9.10; S, 5.75.

## 実施例A-147

2-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-4-[4-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様にして、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55 (9H, s), 2.95-3.35 (4H, br), 3.50-4.00 (4H, m), 7.11 (1H, dd,  $J = 6.8, 2.5$  Hz), 7.40 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.64 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.91-7.98 (3H, m), 8.25 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 8.31 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.42 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 9.28 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  623  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 625  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 59.58; H, 5.03; Cl, 5.67; N, 8.97; S, 5.13.

分析値: C, 59.43; H, 5.04; Cl, 5.95; N, 8.89; S, 5.17.

## 実施例 A-148

2-アミノ-4-[4-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン N-オキシド

実施例 A-7 と同様に、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.95-3.25 (4H, br), 3.30-3.90 (4H, m), 7.14 (1H, dd,  $J = 6.8, 2.0$  Hz), 7.28 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.49 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.70-7.78 (3H, m), 7.82 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.16 (2H, br), 8.18 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 8.32 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 8.50 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  523  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 525  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 53.25; H, 4.64; Cl, 12.09; N, 9.55; S, 5.47.

分析値: C, 53.21; H, 4.67; Cl, 11.96; N, 9.53; S, 5.61.

## 実施例 A-149

4-[5-[4-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリジン-2-イル]ピリジン N-オキシド

実施例 A-6 と同様に、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.00 - 3.40 (4H, br s), 3.50-4.05 (4H, m), 7.61 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.73-7.83 (3H, m), 7.90-7.97 (5H, m), 8.27 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.31 (1H, br s), 8.63 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  509  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 511  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 57.97; H, 4.28; Cl, 6.84; N, 10.82; S, 6.19.

分析値: C, 57.99; H, 4.51; Cl, 6.99; N, 10.54; S, 6.53.

## 実施例 A-150

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[1-オキソ-6-(1-オキソピリジン-4-イル)ピリジン-3-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例 A-6 と同様にして、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.15 (4H, br s), 3.50-4.00 (4H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.52 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.89 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.91-7.97 (3H, m), 8.21 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.26 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.31 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  525 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 527 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 57.00; H, 4.06; Cl, 6.73; N, 10.64; S, 6.09.

分析値: C, 57.03; H, 4.23; Cl, 6.82; N, 10.34; S, 6.15.

## 実施例 A-151

1-[4-(2-アセトキシメチルピリジン-4-イル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

4-[4-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]-2-メチルピリジン *N*-オキシド (900 mg) を 無水酢酸 (25 ml) に溶解し、15分間加熱還流し、エタノール (25 ml) を加えてさらに1時間加熱還流した。反応液にジクロロメタンと炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン ~ 1.5% メタノール-ジクロロメタン) で精製後、エタノールで結晶化させた。ジクロロメタンに溶解し、エタノール性塩酸を加えて酸性とし、濃縮して標題化合物 (842 mg, 87%, 淡黄色粉末) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.12 (3H, s), 3.06 (4H, br), 3.30-3.80 (4H, br), 5.23

(2H, s), 7.48 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 7.79–7.87 (4H, m), 8.17 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.23–8.29 (2H, m), 8.49 (1H, br s), 8.67 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  564  $[(M + H)^+, C^{135}]$ , 566  $[(M + H)^+, C^{137}]$ .

元素分析:  $C_{29}H_{26}ClN_3O_5S \cdot 0.4HCl \cdot 0.7H_2O$  として

計算値: C, 58.91; H, 4.74; Cl, 8.39; N, 7.11; S, 5.42.

分析値: C, 58.86; H, 4.69; Cl, 8.29; N, 6.99; S, 5.41.

#### 実施例 A-152

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(2-ヒドロキシメチルピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

実施例 A-3 と同様にして、標題化合物を得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.08 (4H, br), 3.47 (2H, br), 3.71 (2H, br), 4.66 (2H, s), 7.49 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.78–7.85 (4H, m), 8.18 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.23–8.30 (2H, m), 8.50 (1H, br s), 8.58 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  522  $[(M + H)^+, C^{135}]$ , 524  $[(M + H)^+, C^{137}]$ .

元素分析:  $C_{27}H_{24}ClN_3O_4S \cdot 0.25HCl \cdot 1.2H_2O$  として

計算値: C, 58.67; H, 4.86; Cl, 8.02; N, 7.60; S, 5.80.

分析値: C, 58.73; H, 4.77; Cl, 7.94; N, 7.39; S, 5.82.

#### 実施例 A-153

2-アセトキシメチル-4-[4-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様にして、標題化合物を得た。

$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.21 (3H, s), 3.14 (4H, br), 3.30–4.10 (4H, br), 5.42 (2H,

s), 7.40–7.46 (3H, m), 7.54–7.64 (4H, m), 7.76 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.90–7.97 (3H, m), 8.29 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz), 8.31 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  580  $[(M + H)^+, C1^{35}]$ , 582  $[(M + H)^+, C1^{37}]$ .

元素分析:  $C_{29}H_{26}ClN_3O_6S \cdot 0.3H_2O$  として

計算値: C, 59.49; H, 4.58; Cl, 6.06; N, 7.18; S, 5.48.

計算値: C, 59.33; H, 4.63; Cl, 6.18; N, 7.26; S, 5.49.

#### 実施例 A-154

4-[4-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル]-2-ヒドロキシメチルピリジン *N*-オキシド

実施例 A-3 と同様に、標題化合物を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  3.06 (4H, br), 3.30–3.90 (4H, br), 4.63 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 5.66 (1H, t,  $J = 5.4$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.70 (1H, dd,  $J = 6.8, 2.9$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.78 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.80–7.84 (2H, m), 8.18 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.25–8.32 (3H, m), 8.50 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  538  $[(M + H)^+, C1^{35}]$ , 540  $[(M + H)^+, C1^{37}]$ .

元素分析:  $C_{27}H_{24}ClN_3O_5S \cdot 0.4H_2O$  として

計算値: C, 59.48; H, 4.58; Cl, 6.50; N, 7.71; S, 5.88.

分析値: C, 59.60; H, 4.56; Cl, 6.50; N, 7.52; S, 5.92.

#### 実施例 A-155

1-[4-(2-アミノメチルピリジン-4-イル) ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩

室温で 1-[4-(2-アジドメチルピリジン-4-イル) ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン (159 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、水 (0.5 ml) およびトリフェニルホスフィン (114 mg) を加え

て 18 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% メタノール-ジクロロメタン) で精製後、ジクロロメタンに溶解させ、1 規定エタノール性塩酸、水を加えて濃縮し結晶を濾取、酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (53 mg, 30%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.07 (4H, br), 3.30-4.20 (4H, m), 4.24 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz), 4.27 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz), 7.51 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.71-7.78 (2H, m), 7.80-7.87 (3H, m), 7.89 (1H, br s), 8.19 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.25-8.30 (2H, m), 8.42 (2H, br s), 8.50 (1H, br s), 8.69 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  521  $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$ , 523  $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 1.5\text{HCl} \cdot 2.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 52.85; H, 5.04; Cl, 14.45; N, 9.13; S, 5.23.

分析値: C, 52.69; H, 4.93; Cl, 14.60; N, 9.21; S, 5.25.

#### 実施例 A-156

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-[2-(ジメチルアミノメチル)ピリジン-4-イル]ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

参考例 178 と同様に、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(2-ヒドロキシメチルピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン (300 mg) を原料として、ブロム体を得、室温でジメチルアミン 塩酸塩 (469 mg)、炭酸カリウム (795 mg) を加えて 24 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチルと水を加えて有機層を分取して無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 ~ 5% メタノール-ジクロロメタン) で精製した。エタノール性塩酸を加えて濃縮し、さらに酢酸エチルを加えて得られた無色粉末を濾取乾燥して標題化合物 (74 mg, 21%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.82 (6H, s), 3.07 (4H, br), 3.30-3.90 (4H, m), 4.50 (2H, br s), 7.51 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.79-7.85

(2H, m), 7.86 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.00 (1H, br s), 8.19 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz),  
8.25-8.30 (2H, m), 8.50 (1H, br s), 8.73 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  549 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 551 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S · 1.1HCl · 2H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 55.71; H, 5.50; Cl, 11.91; N, 8.96; S, 5.13.

分析値: C, 55.61; H, 5.49; Cl, 11.89; N, 9.18; S, 5.27.

#### 実施例A-157

1-[4-[2-[(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]ピリジン-4-イル]ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

参考例10と同様の反応により、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.47 (9H, s), 3.13 (4H, br), 3.40-4.00 (4H, m), 4.50 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 5.57 (1H, br s), 7.35 (1H, dd,  $J = 5.4, 1.5$  Hz), 7.41 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.44 (1H, br s), 7.57-7.65 (3H, m), 7.76 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz), 7.90-7.97 (3H, m), 8.31 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.59 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  621 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 623 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

#### 実施例A-158

2-[(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4-[4-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様にして、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.42 (9H, s), 3.13 (4H, br), 3.40-4.00 (4H, m), 4.52 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz), 5.86 (1H, br s), 7.39-7.44 (3H, m), 7.56-7.63 (4H, m), 7.77 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.91-7.97 (3H, m), 8.27 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 8.31

(1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  637  $[(M + H)^+, C^{135}]$ , 639  $[(M + H)^+, C^{137}]$ .

元素分析:  $C_{32}H_{33}ClN_4O_6S \cdot 0.7H_2O$  として

計算値: C, 59.15; H, 5.34; Cl, 5.46; N, 8.62; S, 4.94.

分析値: C, 58.92; H, 5.41; Cl, 5.56; N, 8.52; S, 5.05.

#### 実施例 A-159

2-アミノメチル-4-[4-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン  $\mu$ -オキシド

実施例 A-7 と同様に標題化合物を得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.07 (4H, br), 3.35-3.95 (4H, m), 4.24 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 7.49 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.80-7.87 (3H, m), 7.89 (1H, dd,  $J = 6.8, 2.4$  Hz), 8.17-8.22 (2H, m), 8.25-8.30 (2H, m), 8.45 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 8.51 (1H, br s), 8.71 (3H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  537  $[(M + H)^+, C^{135}]$ , 539  $[(M + H)^+, C^{137}]$ .

元素分析:  $C_{27}H_{25}ClN_4O_4S \cdot 1.7HCl \cdot H_2O$  として

計算値: C, 52.56; H, 4.69; Cl, 15.51; N, 9.08; S, 5.20.

分析値: C, 52.69; H, 4.85; Cl, 15.51; N, 8.90; S, 5.13.

#### 実施例 A-160

1-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(2-シアノピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

4-[4-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン  $\mu$ -オキシド (1.67 g) をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、トリメチルシリルニトリル (0.42 ml)、塩化ジメチルカルバモイル (0.30 ml) を加えて室温で 24 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメ



タンを加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（1% メタノール-ジクロロメタン）で精製して標題化合物（1.44 g, 84%）を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.14 (4H, br s), 3.49 (2H, br s), 3.89 (2H, br s), 7.47 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.55-7.72 (4H, m), 7.76 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 7.87 (1H, s), 7.90-8.04 (3H, m), 8.31 (1H, br s), 8.77 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  517 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 519 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 0.05\text{CH}_2\text{Cl}_2$ として

計算値: C, 62.33; H, 4.08; Cl, 7.48; N, 10.75; S, 6.15.

分析値: C, 62.16; H, 4.20; Cl, 7.65; N, 10.69; S, 6.04.

#### 実施例A-161

4-[4-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]-2-シアノピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様に、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.13 (4H, br s), 3.60 (2H, br s), 3.87 (2H, br s), 7.46 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.54-7.65 (4H, m), 7.76 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz), 7.90-7.97 (3H, m), 8.28-8.33 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  533 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 535 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ として

計算値: C, 60.84; H, 3.97; Cl, 6.65; N, 10.51; S, 6.02.

分析値: C, 60.76; H, 4.04; Cl, 6.64; N, 10.39; S, 6.05.

#### 実施例A-162

1-[4-[2-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]ピリジン-4-イル]ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

実施例A-3、実施例A-4と同様の反応により、4-[2-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]ピリジン-4-イル]安息香酸 メチル エステルを原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (9H, s), 3.04 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 3.12 (4H, br), 3.45-4.00 (6H, m), 5.11 (1H, br s), 7.31 (1H, dd,  $J = 5.4, 2.0$  Hz), 7.35 (1H, br s), 7.41 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.58-7.65 (3H, m), 7.77 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz), 7.90-7.97 (3H, m), 8.31 (1H, s), 8.59 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  635  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 637  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$ として

計算値: C, 62.40; H, 5.55; N, 8.82.

分析値: C, 62.78; H, 5.93; N, 8.51.

#### 実施例A-163

4-[4-[4-[6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]-2-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様に、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.39 (9H, s), 3.00-3.30 (6H, m), 3.50-4.00 (6H, m), 5.28 (1H, br s), 7.37 (1H, dd,  $J = 6.8, 2.9$  Hz), 7.41 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.51 (1H, br s), 7.56-7.63 (3H, m), 7.77 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz), 7.91-7.97 (3H, m), 8.28 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 8.31 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  651  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 653  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 59.55; H, 5.54; N, 8.42.

分析値: C, 59.75; H, 5.61; N, 8.07.

## 実施例 A-164

2-(2-アミノエチル)-4-[4-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-7 と同様に、4-[4-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]-2-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]ピリジン *N*-オキシドを原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.95-3.30 (6H, m), 3.30-3.90 (6H, m), 7.47 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.71-8.10 (8H, m), 8.19 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.26-8.30 (2H, m), 8.37 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 8.51 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  551 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 553 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 1.1\text{HCl} \cdot 1.6\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 54.24; H, 5.09; Cl, 12.01; N, 9.04; S, 5.17.

分析値: C, 54.40; H, 5.36; Cl, 11.90; N, 8.97; S, 5.27.

## 実施例 A-165

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-5-メトキシカルボニル-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-6-メトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン (60 mg)、4-(ピリジン-4-イル)安息香酸 *p*-ニトロフェニル エステル (52 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム (油性、60%, 7.20 mg) を加えて1時間攪拌した。水および酢酸エチルを加えて有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) で精製後、エタノールに溶解して1規定エタノール性塩酸を加えて濃縮して標題化合物 (58 mg, 60%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.51 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.99 (2H, s), 7.60 (1H, dd,

$J = 8.8, 2.0 \text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, br), 7.76 (2H, d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ ), 7.90 (2H, d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ ), 7.92-7.99 (3H, m), 8.12 (2H, d,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5 \text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, br s), 8.93 (2H, d,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  548 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 550 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析:  $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0.8\text{HCl} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 55.99; H, 4.26; Cl, 10.63; N, 7.00; S, 5.34.

分析値: C, 55.96; H, 4.31; Cl, 10.43; N, 6.94; S, 5.56.

#### 実施例 A-166

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-5-メトキシカルボニル-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン

参考例7と同様の反応により、4-(4-プロモベンゾイル)-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-5-メトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジンを原料として標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  3.10-3.90 (7H, m), 7.43 (1H, s), 7.66 (2H, d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0 \text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0 \text{ Hz}$ ), 8.02 (2H, d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ), 8.20-8.38 (5H, m), 8.74 (1H, br s), 8.94 (2H, d,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  548 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 550 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析:  $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0.8\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 57.37; H, 4.09; Cl, 10.89; N, 7.17; S, 5.47.

分析値: C, 57.24; H, 4.15; Cl, 10.88; N, 6.97; S, 5.29.

#### 実施例 A-167

*cis*-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(2-シアノピリジン-4-イル)ベンゾイル]-2,6-ジメチルピペラジン

実施例A-160と同様にして、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40-1.60 (6H, m), 2.40-2.60 (2H, m), 3.40-3.90 (3H, m), 4.40-4.90 (1H, br), 7.43 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.64 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.69 (1H, dd,  $J = 5.4, 2.0$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.90-7.95 (3H, m), 8.31 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.78 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  545  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 547  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ として

計算値: C, 63.90; H, 4.62; Cl, 6.50; N, 10.28; S, 5.88.

分析値: C, 63.87; H, 4.98; Cl, 6.33; N, 9.96; S, 5.75.

#### 実施例A-168

4-[4-[[*cis*-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]-2-シアノピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様に、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42-1.55 (6H, m), 2.43-2.60 (2H, m), 3.40-3.90 (3H, m), 4.40-4.90 (1H, br), 7.42 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 7.76 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz), 7.90-7.95 (3H, m), 8.29-8.32 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  561  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 563  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 61.49; H, 4.56; Cl, 6.26; N, 9.89; S, 5.66.

分析値: C, 61.47; H, 4.63; Cl, 6.13; N, 9.72; S, 5.73.

#### 実施例A-169

1-[4-[(3-アミノメチル)フェニル]ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イ

## ル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-4、実施例 A-7 と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.07 (4H, br), 3.51 (2H, br), 3.69 (2H, br), 4.09 (2H, s), 7.45 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.47-7.55 (2H, m), 7.66-7.76 (4H, m), 7.80-7.87 (2H, m), 8.19 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.25-8.42 (4H, m), 8.51 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  520  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 522  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$

計算値: C, 60.34; H, 4.89; Cl, 12.74; N, 7.55; S, 5.76.

分析値: C, 60.15; H, 4.89; Cl, 12.44; N, 7.52; S, 5.80.

## 実施例 A-170

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[[2,5-ジヒドロ-5-オキソ-3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル] カルボニル] ピペラジン

実施例 A-4 と同様に、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.94 (2H, br s), 3.07 (2H, br s), 3.52 (2H, br s), 3.73 (2H, br s), 7.74 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 7.84 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.99 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.26-8.31 (2H, m), 8.53 (1H, br s), 8.87 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  511  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 513  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S} \cdot 0.6\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 49.34; H, 4.07; Cl, 10.13; N, 15.01; S, 5.73.

分析値: C, 49.25; H, 4.01; Cl, 10.12; N, 15.07; S, 5.59.

## 実施例 A-171

*trans*-2,6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル) ペンゾイル] ピペラジン

実施例A-105と同様に、*trans*-2,6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-1-(4-プロモベンゾイル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を無色アモルファスパウダーとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.50-2.65 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 3.30-3.40 (4H, m), 3.46 (6H, s), 4.23 (2H, br), 7.60 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.03 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.15-8.40 (4H, m), 8.53 (1H, s), 8.90-9.00 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  636  $[(M + H)^+, C^{135}]$ , 638  $[(M + H)^+, C^{137}]$ .

元素分析:  $C_{32}H_{30}ClN_3O_7S \cdot HCl \cdot 2.6H_2O$ として

計算値: C, 53.42; H, 5.07; Cl, 9.86; N, 5.84; S, 4.46.

分析値: C, 53.21; H, 4.75; Cl, 9.91; N, 5.80; S, 4.54.

#### 実施例A-172

*cis*-2,6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

実施例A-171と同様に、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.70-3.00 (6H, m), 3.40-3.80 (2H, m), 3.51 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.13 (1H, br), 4.97 (1H, br), 7.58 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.70-7.75 (1H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 8.03 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.19 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.25-8.35 (4H, m), 8.55 (1H, s), 8.90-8.95 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  636  $[(M + H)^+, C^{135}]$ , 638  $[(M + H)^+, C^{137}]$ .

元素分析:  $C_{32}H_{30}ClN_3O_7S \cdot HCl \cdot 0.3H_2O$ として

計算値: C, 56.69; H, 4.70; Cl, 10.46; N, 6.20; S, 4.73.

分析値: C, 56.72; H, 4.66; Cl, 10.31; N, 6.03; S, 4.71.

#### 実施例A-173

*cis*-2, 6-ビス(カルバモイルメチル)-4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

実施例A-35と同様に、*cis*-2, 6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジンを原料として標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.30-2.60 (10H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 6.85 (1H, br s), 7.03 (1H, br s), 7.40 (1H, br s), 7.45 (1H, br s), 7.56 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.70-7.75 (1H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 8.02 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.18 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.25-8.40 (4H, m), 8.52 (1H, s), 8.95 (2H, d, *J* = 6.8 Hz).

MS (FAB) *m/z* 606 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 608 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S·1.2HCl·2.8H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 51.45; H, 5.01; Cl, 11.14; N, 10.00; S, 4.58.

分析値: C, 51.52; H, 5.30; Cl, 11.33; N, 10.01; S, 4.72.

#### 実施例A-174

4-[4-[*cis*-2, 6-ビス(カルバモイルメチル)-4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N-オキシド

実施例A-6と同様にして、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.30-2.60 (4H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 6.86 (1H, br), 7.02 (1H, br), 7.30-7.50 (4H, m), 7.70-7.85 (6H, m), 8.18 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.25-8.35 (4H, m), 8.52 (1H, s).

MS (FAB) *m/z* 622 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 624 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S·1.6H<sub>2</sub>Oとして



計算値 : C, 55.36; H, 4.83; Cl, 5.45; N, 10.76; S, 4.93.

分析値 : C, 55.05; H, 4.77; Cl, 5.77; N, 10.51; S, 4.90.

#### 実施例 A-175

4-[4-[[*cis*-2,6-ビス(エトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様にして、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.85-2.95 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.63 (6H, s), 4.25-4.35 (2H, m), 7.45-7.50 (4H, m), 7.55-7.65 (3H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.90-7.95 (3H, m), 8.25-8.35 (3H, m).

MS (FAB)  $m/z$  652 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 654 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

元素分析 :  $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 2.3\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 : C, 55.42; H, 5.03; Cl, 5.11; N, 6.06; S, 4.62.

分析値 : C, 55.50; H, 4.93; Cl, 5.12; N, 5.89; S, 4.54.

#### 実施例 A-176

*trans*-2,6-ビス(カルバモイルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

実施例 A-105 と同様に、*trans*-2,6-ビス(カルバモイルメチル)-1-(4-ブromoベンゾイル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.50-2.60 (4H, m), 3.20-3.30 (4H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 6.87 (2H, br s), 7.40 (2H, br s), 7.62 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.72 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.02 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.20-8.40 (4H, m), 8.51 (1H, s), 8.90-9.00 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  606  $[(M + H)^+, C1^{35}]$ , 608  $[(M + H)^+, C1^{37}]$ .

元素分析:  $C_{30}H_{28}ClN_5O_5S \cdot 1.2HCl \cdot 3H_2O$ として

計算値: C, 51.19; H, 5.04; Cl, 11.08; N, 9.95; S, 4.56.

分析値: C, 51.10; H, 4.97; Cl, 11.17; N, 9.71; S, 4.64.

#### 実施例A-177

4-[4-[[trans-2,6-ビス(カルバモイルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様に、標題化合物を得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.55-2.65 (2H, m), 2.65-2.80 (2H, m), 3.20-3.60 (4H, m), 4.25-4.35 (2H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 6.98 (2H, br), 7.48 (2H, br), 7.55-7.65 (2H, m), 7.80-8.00 (6H, m), 8.20-8.40 (5H, m), 8.60 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  622  $[(M + H)^+, C1^{35}]$ , 624  $[(M + H)^+, C1^{37}]$ .

#### 実施例A-178

trans-2,6-ビス(カルボキシメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

実施例A-3と同様に、標題化合物を得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.50-2.75 (4H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 7.52 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.70-7.75 (3H, m), 7.80-7.85 (3H, m), 8.16 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.20-8.30 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.60-8.70 (2H, m), 12.32 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  608  $[(M + H)^+, C1^{35}]$ , 610  $[(M + H)^+, C1^{37}]$ .

元素分析:  $C_{30}H_{26}ClN_3O_7S \cdot 0.2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 57.71; H, 4.39; Cl, 6.81; N, 6.73; S, 5.14.

分析値: C, 57.78; H, 4.35; Cl, 6.73; N, 6.68; S, 5.11.

## 実施例A-179

*trans*-2, 6-ビス (2-ヒドロキシエチル) -4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

*trans*-2, 6-ビス (カルボキシメチル) -4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン (269 mg) をテトラヒドロフラン (40 ml) に懸濁させ、氷冷下、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (480  $\mu$ l)、1-ベンゾトリアゾリルオキシ-トリス (ピロリジノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (672 mg) を加え、室温にて3.5時間攪拌した。氷冷下、水素化ボウ素ナトリウム (297 mg) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を氷冷し、水、酢酸エチルを加えて有機層を分取して食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー (4% メタノール-ジクロロメタン) で精製し、テトラヒドロフランに溶解し、塩酸飽和メタノールを加えて一度乾固し、残さに酢酸エチルを加えて結晶化させ、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.60-1.80 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 3.20-3.40 (6H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 7.59 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.70-7.75 (3H, m), 7.80-7.90 (3H, m), 7.99 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.20-8.30 (4H, m), 8.54 (1H, s), 8.85-8.95 (2H, m).

HRMS (FAB)  $m/z$  580.1633 ( $M + H$ )<sup>+</sup> (calcd for  $C_{30}H_{30}ClN_3O_5S$  580.1673.)

## 実施例A-180

1-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -4-[4-(2-メチルピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

実施例A-4と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.74 (3H, s), 2.99-3.81 (8H, br), 7.71 (1H, s), 7.33 (1H,

dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.00 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.77-8.84 (1H, m), 8.79 (1H, d,  $J = 6.3$  Hz), 12.50 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  495 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 497 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S · 0.9 HCl · H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 55.01; H, 4.78; Cl, 12.34; N, 10.26; S, 5.87.

分析値: C, 54.99; H, 5.01; Cl, 12.12; N, 10.03; S, 5.88.

#### 実施例A-181

4-[4-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]-2-メチルピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様に、標題化合物を得た。

MS (FAB)  $m/z$  511 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 513 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  2.95-3.18 (4H, br), 3.37-3.81 (4H, br), 7.03 (1H, s), 7.34 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.47 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.66 (1H, dd,  $J = 6.8, 2.9$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.80 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.91 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz), 8.30 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 12.42 (1H, s).

元素分析: C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S · 0.8 H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 57.15; H, 4.72; Cl, 6.75; N, 10.66; S, 6.10.

分析値: C, 57.22; H, 4.64; Cl, 7.04; N, 10.42; S, 6.17.

## 実施例A-182

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

室温で1-[(5-ブロモピリミジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン(500 mg)と(ピリジン-2-イル)トリブチルスズ(418 mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(10 ml)に溶解させ、この反応液にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (69 mg)を加えて100℃で9時間攪拌した。室温まで冷却した後、酢酸エチルおよびアンモニア水を加え、酢酸エチルと水で分配した。油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾液を濃縮しシリカゲルクロマトグラフィー(4%メタノール-塩化メチレン)で精製した。得られた画分にエタノールを加えて濃縮し、さらにジエチルエーテルを加えて析出してきた無色粉末を濾取、乾燥して標題化合物のフリー体(254 mg)を得た。さらに、フリー体を塩化メチレンに溶解させ一規定塩酸(エタノール性)を加えて酸性にし、濃縮後酢酸エチルおよびジエチルエーテルを加えて濃縮し、析出してきた無色粉末を濾取乾燥して標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.90-2.98 (2H, m), 3.10-3.15 (2H, m), 3.30-3.41 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 7.05 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.35 (1H, dd,  $J = 2.0$  and 8.8 Hz), 7.47-7.53 (2H, m), 7.80 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.00 (1H, dt,  $J = 2.0$  and 8.3 Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.76 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz), 9.47 (2H, s), 12.47 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  483 [(M + H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 485 [(M + H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

## 実施例A-183

2-[2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例A-6と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.10-3.20 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 3.85-

3.95 (2H, m), 6.97 (1H, s), 7.30-7.52 (5H, m), 7.68 (1H, s), 8.39 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz), 9.28 (2H, s), 9.50 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  499  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 501  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

#### 実施例 A-184

1-[ (6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル) スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例 A-182 と同様の方法により標題化合物を合成した。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.01-3.10 (2H, m), 3.17-3.26 (2H, m), 3.39-3.47 (2H, m), 3.79-3.87 (2H, m), 7.52 (1H, dd,  $J = 7.3$  and 4.9 Hz), 7.61 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.01 (1H, dt,  $J = 1.5$  and 7.3 Hz), 8.10 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.12 (1H, s), 8.18 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.35 (1H, s), 8.76 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz), 9.48 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  500  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 502  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

#### 実施例 A-185

2-[2-[[4- (6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル) スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.24 (2H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.33 (2H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.63 (2H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.99 (2H, t,  $J = 4.9$  Hz), 7.36-7.53 (4H, m), 7.78 (1H, s), 7.84 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.88 (1H, br s), 8.36-8.39 (1H, m), 9.29 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  516  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 518  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

#### 実施例 A-186

1-[ (5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(2-メチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例A-182と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.71 (3H, s), 2.96 (2H, br s), 3.16 (2H, br s), 3.30 (2H, br s), 3.81 (2H, br s), 7.05 (1H, s), 7.35 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.81 (1H, s), 8.13 (1H, br s), 8.23 (1H, br s), 8.84 (1H, br s), 9.40 (2H, s), 12.50 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  497 [(M + H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 499 [(M + H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

実施例A-187

4-[2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]-2-メチルピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.77 (3H, s), 3.16-3.20 (2H, m), 3.28-3.31 (2H, m), 3.57-3.60 (2H, m), 3.95-3.98 (2H, m), 6.97 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.32-7.42 (3H, m), 7.50 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz), 7.69 (1H, s), 8.39 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 8.92-9.05 (3H, m).

MS (FAB)  $m/z$  513 [(M + H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 515 [(M + H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

実施例A-188

1-[(6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(2-メチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例A-182と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.74 (3H, s), 3.01-3.09 (2H, m), 3.17-3.25 (2H, m), 3.38-3.45 (2H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 7.61 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.13 (1H, s), 8.20 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz), 8.31 (1H, br s), 8.36 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.87 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz), 9.43 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  514 [(M + H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 516 [(M + H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

実施例A-189

4-[2-[[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル) スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]-2-メチルピリジン N-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (3H, s), 3.24 (2H, br), 3.34 (2H, br), 3.60 (2H, br), 3.99 (2H, br), 7.39 (1H, dd,  $J = 2.4$  and 6.8 Hz), 7.47 (1H, dd,  $J = 1.5$  and 8.8 Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.83 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.38 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 8.99 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  530  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 532  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 実施例A-190

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル) スルホニル]-4-[[5-(3-フルオロピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例A-182と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.06 (2H, br s), 3.21 (2H, br s), 3.44 (2H, br s), 3.84 (2H, br s), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.84 (1H, dd,  $J = 6.4, 4.9$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.12 (1H, s), 8.35 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.62 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz), 8.79 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 9.20 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  518  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 520  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 実施例A-191

4-[2-[[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル) スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]-3-フルオロピリジン N-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.23-3.27 (2H, m), 3.32-3.36 (2H, m), 3.59-3.63 (2H, m), 3.98-4.01 (2H, m), 7.36-7.43 (1H, m), 7.47 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.83 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.88 (1H, s), 8.18 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 8.30 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz), 9.00 (2H, s).



HRMS (FAB)  $m/z$  534.0468 [(M + H)<sup>+</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>, 534.0473].

#### 実施例 A-192

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例 A-182 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.71 (6H, s), 2.95 (2H, br s), 3.16 (2H, br s), 3.37 (2H, br s), 3.81 (2H, br s), 7.05 (1H, s), 7.35 (1H, dd, *J* = 8.8 and 2.0 Hz), 7.51 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.80 (1H, br s), 8.14 (2H, br s), 9.39 (2H, s), 12.50 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  511 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 513 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

#### 実施例 A-193

4-[2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]-2,6-ジメチルピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.61 (6H, s), 3.18 (2H, d, *J* = 4.9 Hz), 3.29 (2H, d, *J* = 4.9 Hz), 3.59 (2H, d, *J* = 4.9 Hz), 3.97 (2H, d, *J* = 4.9 Hz), 6.97 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 7.35 (1H, dd, *J* = 8.8 and 2.0 Hz), 7.38-7.43 (3H, m), 7.69 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.89 (1H, br s), 8.98 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  527 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 529 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

#### 実施例 A-194

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(2,5-ジメチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例 A-182 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.39 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.97 (2H, br s), 3.16 (2H, br s), 3.40

(2H, br s), 3.81 (2H, br s), 7.06 (1H, s), 7.34 (1H, dd,  $J = 8.8$  and  $2.0$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.79-7.83 (2H, m), 8.76 (1H, s), 9.32 (2H, s), 12.52 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  511  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 513  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

#### 実施例 A-195

4-[2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]-2,5-ジメチルピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  2.25 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.15-3.25 (2H, m), 3.25-3.38 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.90-4.05 (2H, m), 6.97 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.34 (1H, dd,  $J = 8.8$  and  $1.5$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.28 (1H, s), 8.78 (2H, s), 9.20 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  527  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 529  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

#### 実施例 A-196

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(2,3-ジメチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例 A-182 と同様の方法により合成した。

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  2.33 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.97 (2H, br s), 3.17 (2H, br s), 3.43 (2H, br s), 3.82 (2H, br s), 7.06 (1H, s), 7.34 (1H, dd,  $J = 8.8$  and  $2.0$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.78-7.85 (2H, m), 8.72 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz), 9.01 (2H, s), 12.52 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  511  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 513  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

#### 実施例 A-197

4-[2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]-2,3-ジメチルピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.27 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.20 (2H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.31 (2H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.62 (2H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.98 (2H, t,  $J = 4.9$  Hz), 6.97 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.00 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.35 (1H, dd,  $J = 8.8$  and  $2.0$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 8.75 (2H, s), 9.02 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  527  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 529  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

実施例A-198

1-[ (6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル) スルホニル]-4-[[5-(2,3-ジメチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例A-182と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.31 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.05 (2H, br s), 3.21 (2H, br s), 3.46 (2H, br s), 3.84 (2H, br s), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.5$ ,  $2.0$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 8.08 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.12 (1H, s), 8.34 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.70 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 9.00 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  528  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 530  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

実施例A-199

4-[2-[[4- (6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル) スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]-2,3-ジメチルピリジン *N*-オキシド

実施例A-182と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.28 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.26 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 3.35 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 3.64 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 4.00 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 7.01 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J = 1.7$  and  $8.8$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.83 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 8.28 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz), 8.76 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  544  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 546  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

## 実施例A-200

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(3,5-ジメチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例A-182と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.16 (6H, s), 2.99 (2H, br s), 3.17 (2H, br s), 3.42 (2H, br s), 3.82 (2H, br s), 7.06 (1H, s), 7.34 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.80 (1H, s), 8.72 (2H, br s), 8.91 (2H, s), 12.50 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  511  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 513  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

## 実施例A-201

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(6-メチルピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例A-182と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.57 (3H, s), 2.96 (2H, br s), 3.15 (2H, br s), 3.36 (2H, br s), 3.80 (2H, br s), 7.05 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.35 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.89 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 9.44 (2H, s), 12.49 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  497  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 499  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

## 実施例A-202

2-[2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]-6-メチルピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (3H, s), 3.15 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 3.26 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 3.56 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 3.94 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 6.97 (1H, s), 7.30-7.41 (5H, m), 7.69

(1H, s), 9.07 (1H, s), 9.25 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  513 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 515 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

#### 実施例 A-203

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(3-メチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例 A-182 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.41 (3H, s), 2.97 (2H, br s), 3.16 (2H, br s), 3.40 (2H, br s), 3.80 (2H, br s), 7.05 (1H, s), 7.33 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.50 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.79 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.84 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 8.79 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 8.85 (1H, s), 9.04 (2H, s), 12.49 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  497 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 499 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

#### 実施例 A-204

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(5-メチルピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例 A-182 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.37 (3H, s), 2.94-2.97 (2H, m), 3.13-3.16 (2H, m), 3.35-3.39 (2H, m), 3.78-3.81 (2H, m), 7.05 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.34 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.51 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.78-7.83 (2H, m), 8.07 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.60 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 9.44 (2H, s), 12.47 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  497 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 499 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

#### 実施例 A-205

2-[2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]-5-メチルピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.40 (3H, s), 3.16-3.19 (2H, m), 3.26-3.29 (2H, m), 3.58-3.61 (2H, m), 3.95-3.98 (2H, m), 6.98 (1H, s), 7.20-7.41 (4H, m), 7.70 (1H, s), 8.24 (1H, s), 9.04 (1H, s), 9.27 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  513  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 515  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

HRMS (FAB)  $m/z$  513.1144  $(M + H)^+$  (calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$  513.1112).

#### 実施例 A-206

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(3-メチルピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例 A-182 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.41 (3H, s), 2.98 (2H, br s), 3.15 (2H, br s), 3.40 (2H, br s), 3.81 (2H, br s), 7.05 (1H, s), 7.34 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.45 (1H, dd,  $J = 7.8, 4.9$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.80 (1H, s), 7.85 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.59 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz), 9.09 (2H, s), 12.49 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  497  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 499  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 実施例 A-207

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]チオカルボニル]ピペラジン

室温で1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン (100 mg)をジメトキシエタン (10 ml)およびトルエン (10 ml)の混合溶媒に懸濁させ、ローソン試薬 (2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド, 42 mg)を加えて、2日間加熱還流した。室温まで冷却した後、濃縮しシリカゲルクロマトグラフィー (3→5% メタノール-塩化メチレン) で精製した。一規定塩酸 (エタノール性)

を加えて酸性にし、濃縮後酢酸エチルを加えて析出してきた黄色粉末を濾取乾燥して標題化合物 (34 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.00 (2H, br s), 3.28 (2H, br s), 3.59 (2H, br s), 4.44 (2H, br s), 7.06 (1H, s), 7.34 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.0$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.21 (2H, d,  $J = 6.1$  Hz), 8.90 (2H, d,  $J = 6.1$  Hz), 9.33 (2H, s), 12.51 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  499  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 501  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 実施例 A-208

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(ヒドロキシイミノ)[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]メチル]ピペラジン

室温で1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]チオカルボニル]ピペラジン (243 mg)をエタノール (50 ml)に懸濁させ、ヒドロキシアミン塩酸塩 (338 mg), 酢酸ナトリウム (399 mg)および塩化水銀(II) (132 mg)を順次加えて、室温で6時間攪拌した。セライト濾過で不溶物を濾去した後、シリカゲルクロマトグラフィー (7% メタノール-塩化メチレン)で精製し、2つのフラクションを得た。それぞれを濃縮し、低極性化合物 (20 mg, 無色粉末) および高極性化合物 (20 mg, 無色粉末) をそれぞれ得た。

低極性化合物:

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.01 (4H, br s), 3.09 (4H, br s), 7.00 (1H, s), 7.25-7.35 (1H, m), 7.49 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.78 (1H, br s), 7.89 (2H, d,  $J = 6.1$  Hz), 8.73 (2H, d,  $J = 6.1$  Hz), 9.30 (2H, s).

HRMS (FAB)  $m/z$  498.1115  $(M + H)^+$  (calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$  498.1115).

高極性化合物:

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.06 (4H, br s), 3.30-3.32 (4H, 水と重なり不明瞭), 7.03 (1H, s), 7.33 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.80 (1H, br s), 7.87 (2H, d,  $J = 6.1$  Hz), 8.73 (2H, d,  $J = 6.1$  Hz), 9.24 (2H, s).

HRMS (FAB)  $m/z$  498.1110 ( $M + H$ )<sup>+</sup> (calcd for  $C_{22}H_{21}ClN_7O_3S$  498.1115).

実施例 A-209

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(ヒドラゾノ)[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]メチル]ピペラジン

室温で1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]チオカルボニル]ピペラジン (499 mg)をエタノール (100 ml)および塩化メチレン (100 ml)の混合溶媒に懸濁させ、ヒドラジーン-水和物 (146  $\mu$ g) および塩化水銀(II) (272 mg)を順次加えて、室温で4時間攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルクロマトグラフィー (8% メタノール-塩化メチレン) で精製した。塩化メチレンを加えて濃縮し析出してきた黄色結晶を濾取乾燥し、標題化合物 (100 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.03 (8H, br s), 6.77 (2H, br s), 7.04 (1H, s), 7.34 (1H, dd,  $J$  = 8.8 and 2.0 Hz), 7.52 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.81 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 7.88 (2H, d,  $J$  = 6.3 Hz), 8.73 (2H, d,  $J$  = 6.3 Hz), 9.35 (2H, s), 12.45 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  497 [ $(M + H)^+$ ,  $Cl^{35}$ ], 499 [ $(M + H)^+$ ,  $Cl^{37}$ ].

実施例 A-210

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンジリデン]ピペリジン

参考例 7 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.45-2.52 (2H, m), 2.57-2.61 (2H, m), 3.12-3.16 (2H, m), 3.20-3.24 (2H, m), 6.44 (1H, s), 7.37 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.56 (1H, dd,  $J$  = 8.5, 2.0 Hz), 7.91 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 8.05 (1H, d,  $J$  = 8.5 Hz), 8.07 (1H, s), 8.16 (2H, d,  $J$  = 6.6 Hz), 8.31 (1H, s), 8.82 (2H, d,  $J$  = 6.6 Hz).

HRMS (FAB)  $m/z$  481.0783 ( $M + H$ )<sup>+</sup> (calcd for  $C_{25}H_{22}ClN_2O_2S_2$  481.0811).



## 実施例 A-211

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(2-メチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例 A-182 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.69 (3H, s), 2.93 (2H, br s), 3.13 (2H, br s), 3.37 (2H, br s), 3.80 (2H, br s), 7.75 (1H, dd,  $J = 8.8$  and  $2.0$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.10 (1H, br s), 8.18-8.23 (2H, m), 8.26-8.32 (2H, m), 8.53 (1H, br s), 8.82 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz), 9.38 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  508  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 510  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

## 実施例 A-212

4-[2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]-2-メチルピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (3H, s), 3.13-3.17 (2H, m), 3.25-3.28 (2H, m), 3.55-3.59 (2H, m), 3.94-3.98 (2H, m), 7.37 (1H, dd,  $J = 6.8$  and  $2.9$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.8$  and  $2.0$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J = 8.8$  and  $2.0$  Hz), 7.90-7.97 (3H, m), 8.31 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.37 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 8.97 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  524  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 526  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

## 実施例 A-213

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例 A-182 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.93 (2H, br s), 3.12 (2H, br s), 3.36 (2H, br s), 3.81 (2H, br s),

7.50 (1H, dd,  $J = 7.3$  and  $4.9$  Hz), 7.74 (1H, dd,  $J = 8.8$  and  $2.0$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J = 8.8$  and  $1.5$  Hz), 7.96-8.03 (1H, m), 8.16 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.19 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.25-8.31 (2H, m), 8.52 (1H, br s), 8.75 (1H, d,  $J = 4.9$ ), 9.46 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  494  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 496  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

#### 実施例 A-214

2-[2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  3.13-3.16 (2H, m), 3.24-3.27 (2H, m), 3.57-3.60 (2H, m), 3.93-3.97 (2H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.46-7.50 (1H, m), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.8$  and  $2.0$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J = 8.8$  and  $2.0$  Hz), 7.91-7.96 (3H, m), 8.31 (1H, br s), 8.35-8.38 (1H, m), 9.26 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  510  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 512  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

#### 実施例 A-215

1-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-トリメチルシリルエチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン (739 mg) を 1 規定の塩酸エタノール溶液に溶かし、室温で 30 分攪拌した。減圧下溶媒を留去し、*N,N*-ジメチルホルムアミド (15 ml)、トリエチルアミン (2 ml)、塩化 6-トリメチルシリルエチニルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニル (740 mg) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、水で洗浄 (3 回) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 0  $\rightarrow$  1 : 1  $\rightarrow$  酢酸エチル : 塩化メチレン = 3 : 1  $\rightarrow$  0 : 1  $\rightarrow$  塩化メチレン : メタノール = 100 : 2  $\rightarrow$  10

0 : 7) で精製し、白色固体として標題化合物 (167 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.28 (9H, s), 3.25 (2H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.35 (2H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.61 (2H, t,  $J = 4.9$  Hz), 4.00 (2H, t,  $J = 4.9$  Hz), 7.51 (2H, dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.83 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.00 (1H, s), 8.80 (2H, dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz), 9.03 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  567 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 実施例 A-216

4-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル] -1-[(6-エチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-[[5-(4-ピリジル)ピリミジン-2-イル]カルボニル] -4-[(6-トリメチルシリルエチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン (167 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) とメタノール (7 ml) の混合溶媒に溶かし、水酸化カリウム (34 mg) を加え、室温で30分攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液で弱酸性にした後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で弱アルカリ性とした。減圧下濃縮し、塩化メチレンで抽出 (4回) し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 1 : 0  $\rightarrow$  24 : 1) で精製した。得られたアモルファスを塩化メチレンに溶かし、ヘキサンに滴下することでパウダーとして析出させた。白色の固体として標題化合物 (112 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.23 (1H, s), 3.25 (2H, t,  $J = 5.1$  Hz), 3.35 (2H, t,  $J = 5.1$  Hz), 3.61 (2H, t,  $J = 5.1$  Hz), 4.00 (2H, t,  $J = 5.1$  Hz), 7.51 (2H, dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.3, 0.98$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.86 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.02 (1H, s), 8.80 (2H, dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz), 9.02 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  490 ( $M + H$ ) $^+$ .

## 実施例 A-217

1-[(5-クロロイソインドリン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

実施例 A-4 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.22-3.80 (8H, m), 4.63-4.65 (4H, m), 7.37 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.37 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.64 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.04 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.20-8.14 (2H, br), 8.9 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  483  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 485  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

## 実施例 A-218

4-[4-[[4-[(5-クロロイソインドリン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン  $\mu$ -オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.25-3.77 (8H, m), 4.62-4.65 (4H, m), 7.33-7.39 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.54 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.86 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.28 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  499  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 501  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

## 実施例 A-219

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-エチル-1-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン.

実施例 A-182 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.75 (1.5H, t,  $J = 7.8$  Hz), 0.94 (1.5H, t,  $J = 7.8$  Hz), 1.60-1.89 (2H, m), 2.23-2.57 (2H, m), 3.14 (0.5H, m), 3.25-3.43 (1H, m), 3.45-3.90 (2.5H, m), 4.44-4.53 (0.5H, m), 4.65-4.72 (0.5H, m), 7.04 (1H, t,  $J = 2.4$  Hz), 7.34 (1H, dt,  $J = 8.8$ , 2.4 Hz), 7.50 (1H, dd,  $J = 8.8$ , 2.4 Hz), 7.80 (1H, t,  $J = 2.4$  Hz), 8.18 (2H, br), 8.90 (2H,

br), 9.39 (2H, t,  $J = 2.4$  Hz), 12.48 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  511  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 513  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

#### 実施例A-220

4-[2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-エチルピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン *N*-オキシド.

実施例A-6と同様の方法により合成した。

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.74 (1.5H, t,  $J = 7.3$  Hz), 0.93 (1.5H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.03-1.09 (0.5H, m), 1.58-1.68 (0.5H, m), 1.70-1.90 (1.5H, m), 2.13-2.57 (2H, m), 3.13-3.21 (0.5H, m), 3.25-3.60 (2H, m), 3.70-3.76 (0.5H, m), 3.78-3.86 (0.5H, m), 4.45-4.52 (0.5H, m), 4.67 (0.5, br), 7.04 (1H, m), 7.34 (1H, dt,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 7.50 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 7.80 (1H, t,  $J = 2.4$  Hz), 7.90 (2H, dd,  $J = 7.3, 2.4$  Hz), 8.38 (2H, t,  $J = 7.3, 3.4$  Hz), 9.29 (2H, d,  $J = 4.5$  Hz), 12.46 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  517  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 519  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

#### 実施例A-221

4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-ニル)スルホニル]-2-エチル-1-[(5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン.

実施例A-182と同様に合成した。

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.77 (1.5H, t,  $J = 7.8$  Hz), 0.95 (1.5H, t,  $J = 7.8$  Hz), 1.62-1.70 (0.5H, m), 1.73-1.82 (0.5H, m), 1.83-1.93 (1H, m), 2.44-2.71 (2H, m), 3.14-3.24 (0.5H, m), 3.35-3.62 (2H, m), 3.67-3.76 (1H, m), 3.79-3.85 (0.5H, m), 4.47-4.53 (0.5H, m), 4.67-4.74 (0.5H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 8.03-8.14 (4H, m), 8.33-8.37 (1H, m), 8.83 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz), 9.36 (2H, d,  $J = 3.7$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  528  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 530  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

## 実施例 A-222

4-[2-[4-[6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-エチルピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド.

実施例 A-6 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0.76 (1.5H, t, *J* = 7.3 Hz), 0.94 (1.5H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.15-1.28 (0.5H, m), 1.60-1.69 (0.5H, m), 1.70-1.92 (1.5H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.62-2.71 (1H, m), 3.12-3.24 (0.5H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.50-3.61 (1H, m), 3.64-3.87 (1H, m), 4.47-4.54 (0.5, m), 4.67-4.74 (0.5H, m), 7.58-7.63 (1H, m), 7.94-8.00 (2H, m), 8.06-8.13 (2H, m), 8.34-8.40 (3H, m), 9.30 (2H, d, *J* = 2.0 Hz).

MS (FAB) *m/z* 544 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 546 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

## 実施例 A-223

4-[5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-エチル-1-[5-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン.

実施例 A-182 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0.74 (1.5H, t, *J* = 7.3 Hz), 0.94 (1.5H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.02-1.13 (0.5H, m), 1.57-1.68 (0.5H, m), 1.70-1.89 (2H, m), 2.25-2.49 (1H, m), 3.10-3.23 (0.5H, m), 3.27-3.59 (2.5H, m), 3.68-3.87 (1H, m), 4.45-4.52 (0.5H, m), 4.63-4.71 (0.5H, m), 7.03-7.05 (1H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.50 (2H, d, *J* = 8.3, 2.4 Hz), 7.79 (1H, br), 7.98-8.02 (1H, m), 8.16 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.75-8.77 (1H, m), 9.48 (2H, br), 12.46 (1H, br).

MS (FAB) *m/z* 511 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 513 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

## 実施例 A-224

2-[2-[4-[5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-エチルピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド.

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(エチル)-1-[(5-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン (234 mg) の塩化メチレン溶液 (50 ml) に、室温でメタクロロ過安息香酸 (1.58 g) を加え5時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えて1時間攪拌した。これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化メチレンを加え、塩化メチレンにより水層を3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：塩化メチレン=1:50) に付し、得られた油状物をエタノール-ジエチルエーテルから固化させることにより、淡黄色固体の標題化合物 (44.1 mg) を得た。

MS (FAB)  $m/z$  527 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 529 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ### 0.75 (1.5H, t,  $J$  = 7.3 Hz), 0.93 (1.5H, t,  $J$  = 7.3 Hz), 1.05-1.13 (0.5H, m), 1.58-1.92 (2.5H, m), 2.29-2.78 (1H, m), 3.13-3.89 (4H, m), 4.40-4.52 (0.5H, m), 4.62-4.71 (0.5H, m), 7.04 (1H, d,  $J$  = 3.4 Hz), 7.32-7.37 (1H, m), 7.47-7.55 (3H, m), 7.78-7.82 (1H, m), 7.86-7.90 (1H, m), 8.42 (1H, d,  $J$  = 5.9 Hz), 9.33 (2H, br), 12.44 (1H, br).

#### 実施例A-225

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[5-(ピリジン-3-イル)チアゾール-2-イル]ピペラジン

3-(5-チアゾリル)ピリジン (400 mg) のジエチルエーテル (15 ml) 溶液に-78 °Cにて*n*-ブチルリチウム (1.52 規定ヘキサン溶液, 1.45 ml) を滴下した。30分攪拌後、二酸化炭素ガスを吹き込み、10分後に冷却バスをはずし、徐々に室温へと昇温した。反応混液を濃縮し、白色固体として5-(3-ピリジル)チアゾール-2-カルボン酸リチウム塩の残渣を得た。この残渣の*N,N*-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン塩酸塩 (600 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (255 mg) 及び塩酸 1-(3-ジメチルアミ

ノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (360 mg) を室温にて加えた。3日間攪拌後、反応混液に酢酸エチル (50 ml) 及び水 (100 ml) を加えた。生じた白色沈殿物を濾取し、水及び酢酸エチルで洗浄し、淡茶色固体として標題化合物 (727 mg) を得た。その一部に塩酸水溶液を加えた後、濃縮乾燥し、下記データを得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.32 (4H, br s), 3.94 (2H, br s), 4.59 (2H, br s), 7.20 (1H, s), 7.47 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.66-7.76 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.36 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.63 (1H, br s), 8.78 (1H, s), 9.16 (1H, s), 12.61 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  488 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### 実施例 A-226

3-[2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]チアゾール-5-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.31 (4H, br s), 3.93 (2H, br s), 4.57 (2H, br s), 7.19 (1H, s), 7.46 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.50-7.70 (2H, m), 7.80 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.92 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.39 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz), 8.67 (1H, br s), 8.93 (1H, s), 12.61 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  504 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ , 488 ( $\text{M} + \text{H} - \text{O}$ ) $^+$ .

#### 実施例 A-227

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[5-(2-メチルピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]ピペラジン

1-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-[5-(2-メチルピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]ピペラジン (400 mg) に、室温にて、飽和塩酸メタノール溶液 (12 ml) を加え、10分間攪拌後、減圧下濃縮し、白色固体として1-[5-(2-メチルピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]ピペラジン塩酸塩を得た。この塩酸塩の塩化メチレン (12 ml) 溶液に、塩化 5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニル (522 mg) を



溶解し、室温にてジイソプロピルエチルアミン (538  $\mu$ l) を加えた。3時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え分液し、水層を塩化メチレン (2 x 15 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:アセトン = 7:1) を用いて精製し、泡状物質として標題化合物 (240 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.63 (3H, s), 3.55 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.92 (2H, s), 4.60 (2H, s), 7.31 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 7.35 (1H, s), 7.40-7.52 (4H, m), 7.52-7.65 (2H, m), 8.03 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.14 (1H, s), 8.23 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 8.56 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz).

#### 実施例A-228

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[5-(2-メチルピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]ピペラジン

実施例A-99と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.88 (3H, s), 3.33 (4H, br s), 3.95 (2H, br s), 4.57 (2H, br s), 7.20 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.93 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.32 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz), 8.40 (1H, br s), 8.94 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz), 9.02 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 12.66 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  502  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 504  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 実施例A-229

4-[2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]チアゾール-5-イル]-2-メチルピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.28 (4H, br s), 3.47 (3H, s), 3.91 (2H, br s), 4.56 (2H, br s), 7.17 (1H, s), 7.44 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.81 (1H, dd,  $J = 6.8,$

2.7 Hz), 7.90 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.43 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 8.59 (1H, s), 12.57 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  518 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 502 ( $M + H - O$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例 A-230

1-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[5-(ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]ピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[5-(ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]ピペラジン (400 mg) に、室温にて、飽和塩酸メタノール溶液 (12 ml) を加え、1時間攪拌後、減圧下濃縮し、白色固体として1-[5-(ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]ピペラジン塩酸塩の残渣を得た。この残渣の塩化メチレン (15 ml) 溶液に、塩化[1-フェニルスルホニル-5-(トリメチルシリルエチニル)インドール-2-イル]スルホニル (630 mg) を溶解し、0 °Cにてジイソプロピルエチルアミン (746  $\mu$ l) を加えた。4時間攪拌後、塩化メチレン (10 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え分液し、水層を塩化メチレン (2 x 10 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : アセトン = 6 : 1) を用いて精製し、泡状物質として1-[5-(2-メチルピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]-4-[[1-フェニルスルホニル-5-(トリメチルシリルエチニル)インドール-2-イル]スルホニル]ピペラジン (214 mg) を得た。この残渣のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、メタノール (10 ml)、モルホリン (54.0  $\mu$ l)、及び水酸化カリウム (52.0 mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml)、塩化メチレン (30 ml)、及び水 (10 ml) を加え分液し、水層を塩化メチレン (10 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン : アセトン = 6 : 1) を用いて精製し、白色固体として標題化合物 (84.8 mg) を

得た。これをテトラヒドロフランに溶解後、水を加え、濃縮することにより、白色固体を得、下記データを得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.15 (4H, br s), 3.77 (2H, br s), 4.01 (1H, s), 4.41 (2H, br s), 7.05 (1H, s), 7.34 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 7.85 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.63 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz), 12.42 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  478 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### 実施例 A-231

4-[2-[[4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]チアゾール-5-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.16 (4H, br s), 3.77 (2H, br s), 4.02 (1H, s), 4.41 (2H, br s), 7.06 (1H, s), 7.36 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.78 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 7.86 (1H, s), 8.26 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 8.48 (1H, s), 12.43 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  494 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ , 478 ( $\text{M} + \text{H} - \text{O}$ ) $^+$ .

#### 実施例 A-232

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-7 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.14 (4H, br s), 3.79 (2H, br s), 4.41 (2H, br s), 7.71 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.11 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.51 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.79-8.85 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  499 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 501 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

## 実施例A-233

4-[2-[4-[6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]チアゾール-5-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3.13 (4H, br s), 3.77 (2H, br s), 4.43 (2H, br s), 7.69 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.76 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 7.82 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.15 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.20-8.28 (5H, m), 8.46 (1H, s), 8.50 (1H, s).

MS (FAB) *m/z* 515 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 517 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

## 実施例A-234

1-[6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[5-(ピリジン-2-イル)チアゾール-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3.13 (4H, br s), 3.77 (2H, br s), 4.42 (2H, br s), 7.37 (1H, m), 7.69 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.81 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.89 (1H, m), 8.03 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.15 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.21 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.25 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.50 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.57 (1H, d, *J* = 4.4 Hz).

MS (FAB) *m/z* 499 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 501 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

## 実施例A-235

2-[2-[4-[6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]チアゾール-5-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3.14 (4H, br s), 3.78 (2H, br s), 4.41 (2H, br s), 7.47 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.54 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.68 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz),

7.84 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.20 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.42-8.51 (3H, m), 8.95 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  515 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 517 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

#### 実施例 A-236

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-4 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  3.18 (4H, br s), 3.80 (2H, br s), 4.41 (2H, br s), 7.04 (1H, s), 7.30 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.76 (1H, s), 8.15 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 8.79 (1H, s), 8.84 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 12.44 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  488 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 490 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

#### 実施例 A-237

4-[2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]チアゾール-5-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  3.16 (4H, br s), 3.78 (2H, br s), 4.43 (2H, br s), 7.03 (1H, s), 7.30 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.77 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.25 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.30 (1H, s), 8.47 (1H, s), 12.41 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  504 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 506 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

#### 実施例 A-238

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)

チアゾール-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.24 (4H, br s), 3.84 (2H, br s), 4.46 (2H, br s), 7.50-7.65 (3H, m), 8.03-8.10 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.80 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  505  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 507  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

実施例A-239

4-[2-[4-[6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]チアゾール-5-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.22 (4H, br s), 3.82 (2H, br s), 4.47 (2H, br s), 7.54 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.78 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.09 (1H, s), 8.25 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.29 (1H, s), 8.48 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  521  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 523  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

実施例A-240

1-[5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[[3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-6-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩.

室温でエチル 3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボキシレート (200 mg)をテトラヒドロフラン (5 ml)およびメタノール (5 ml)の混合溶媒に溶解させ、この反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.00 ml)を一気に滴下した。5分間攪拌した後、テトラヒドロフランおよびメタノールを減圧下溶媒留去し1規定塩酸で中和した。溶媒を留去し乾固させ、粗精製物の 3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボン酸を得た。

室温で3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-6-カルボン酸 および1-[5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩 (292 mg)を、*N,N*-ジメチルホル

ムアミド (10 ml)に懸濁させた。この反応液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (117 mg)、*N*-メチルモルホリン (191  $\mu$ l)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (250 mg)を順次加えた後、終夜攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、水および酢酸エチルで分配した。油層を硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を濃縮した。残さにエタノールを加えて析出してきた黄色結晶を濾取乾燥して標題化合物のフリー体 (282 mg)を得た。このフリー体をエタノールに懸濁させ、1規定塩酸 (エタノール性) および水を少量加えて酸性にした。このものを濃縮し、再びエタノールおよび酢酸エチルを加えて濃縮し、析出してきた結晶を濾取、乾燥して標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.05-3.09 (2H, m), 3.18-3.21 (2H, m), 3.69-3.72 (2H, m), 3.84-3.88 (2H, m), 7.05 (1H, d,  $J$  = 1.5 Hz), 7.33 (1H, dd,  $J$  = 8.8, 2.0 Hz), 7.50 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.79 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 8.45-8.52 (2H, m), 8.92-8.98 (2H, m), 9.17 (1H, d,  $J$  = 1.0 Hz), 12.47 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  484 [(M + H) $^+$ , Cl $^{35}$ ], 486 [(M + H) $^+$ , Cl $^{37}$ ].

#### 実施例A-241

4-[6-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-1,2,4-トリアジン-3-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.06 (2H, br), 3.18 (2H, br), 3.70 (2H, br), 3.85 (2H, br), 7.05 (1H, s), 7.32 (1H, dd,  $J$  = 8.8, 2.0 Hz), 7.49 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.79 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 8.34 (2H, d,  $J$  = 7.3 Hz), 8.40 (2H, d,  $J$  = 7.3 Hz), 9.06 (1H, s), 12.45 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  500 [(M + H) $^+$ , Cl $^{35}$ ], 502 [(M + H) $^+$ , Cl $^{37}$ ].

#### 実施例A-242

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-(ピリジ

ン-4-イル)-1,2,4-トリアジン-3-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例A-4と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.00-3.09 (2H, m), 3.10-3.17 (2H, m), 3.75-3.81 (4H, m), 7.74 (1H, dd,  $J$  = 8.8 and 2.0 Hz), 7.86 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 8.20 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 8.25-8.35 (4H, m), 8.55 (1H, br s), 8.86 (2H, d,  $J$  = 5.4 Hz).

MS (FAB)  $m/z$  511 [(M + H) $^+$ , Cl $^{35}$ ], 513 [(M + H) $^+$ , Cl $^{37}$ ].

実施例A-243

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩.

実施例A-182と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.71 (6H, s), 2.94 (2H, br s), 3.13 (2H, br s), 3.37 (2H, br s), 3.80 (2H, br s), 7.74 (1H, dd,  $J$  = 8.8, 2.0 Hz), 7.83 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 8.13 (2H, br s), 8.13 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 8.27-8.30 (2H, m), 8.52 (1H, s), 9.38 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  522 [(M + H) $^+$ , Cl $^{35}$ ], 524 [(M + H) $^+$ , Cl $^{37}$ ].

実施例A-244

4-[2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]-2,6-ジメチルピリジン *N*-オキシド.

実施例A-6と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  2.61 (6H, s), 3.15 (2H, d,  $J$  = 4.8 Hz), 3.26 (2H, d,  $J$  = 4.8 Hz), 3.57 (2H, d,  $J$  = 4.8 Hz), 3.96 (2H, d,  $J$  = 4.9 Hz), 7.37 (2H, s), 7.60 (1H, dd,  $J$  = 8.8, 2.0 Hz), 7.76 (1H, dd,  $J$  = 8.8, 1.5 Hz), 7.91-7.97 (3H, m), 8.31 (1H, s), 8.96 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  538 [(M + H) $^+$ , Cl $^{35}$ ], 540 [(M + H) $^+$ , Cl $^{37}$ ].

実施例A-245



1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)フェニルスルホニル]ピペラジン.

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[4-(ピリジン-4-イル)フェニルスルホニル]ピペラジン (180 mg) に飽和塩酸メタノール溶液 (10 ml) を加え、30分間攪拌後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に塩化メチレン (10 ml)、塩化 5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニル (260 mg)、及びジイソプロピルエチルアミン (235  $\mu$ g) を室温にて加えた。4時間攪拌後、反応混液に塩化メチレン (10 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え分液し、水層を塩化メチレン (10 ml) で抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : アセトン = 5 : 1  $\rightarrow$  3 : 1) を用いて精製し、淡黄色フォーム状物質として標題化合物 (131 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.18 (4H, s), 3.57 (4H, s), 7.37-7.46 (4H, m), 7.50-7.59 (4H, m), 7.80 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.85 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.86 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.76 (2H, br d,  $J = 4.4$  Hz).

#### 実施例A-246

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)フェニルスルホニル]ピペラジン 塩酸塩.

実施例A-103と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.05 (4H, br t,  $J = 4.0$  Hz), 3.18 (4H, br t,  $J = 4.0$  Hz), 6.97 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.16 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.9$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz), 7.83 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.09 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.19 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 8.97 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 12.40 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  517 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

## 実施例A-247

4-[4-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]スルホニル]フェニル]ピリジン N-オキシド.

実施例A-6と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.00 (4H, br t,  $J = 4.6$  Hz), 3.17 (4H, br t,  $J = 4.0$  Hz), 6.96 (1H, s), 7.18 (1H, dd,  $J = 9.1, 1.7$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.82 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.93 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.34 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 12.35 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  533 ( $M + H$ ) $^+$ .

## 実施例A-248

1-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)フェニルスルホニル]ピペラジン 塩酸塩

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[4-(ピリジン-4-イル)フェニルスルホニル]ピペラジン (180 mg) に飽和塩酸メタノール溶液 (10 ml) を加え、30分間攪拌後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣の $N,N$ -ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に(5-クロロインドール-2-イル)カルボン酸 (90.0 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (75.5 mg)、塩酸 1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (107 mg)、及びジイソプロピルエチルアミン (233  $\mu\text{g}$ ) を室温にて加えた。3日間攪拌後、反応混液に塩化メチレン (100 ml) 及び水 (500 ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (50 ml) で抽出した。有機層を合わせて水 (500 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル20 g, 塩化メチレン:アセトン = 3:1  $\rightarrow$  1:1) を用いて精製し、白色固体として標題化合物 (97.5 mg) を得た。これを塩酸-メタノール-塩化メチレン-テトラヒドロフランに溶解後、濃縮することにより、標題化合物を得た。

## 塩酸塩

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.10 (4H, br s), 3.84 (4H, br s), 6.76 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.96 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.22 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.30 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 8.97 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 11.76 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  481 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

## 実施例 A-249

4-[4-[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル]スルホニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド.

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.07 (4H, br s), 3.83 (4H, br s), 6.75 (1H, s), 7.18 (1H, br d,  $J = 8.8$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.62 (1H, br s), 7.85 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.88 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 8.07 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.33 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 11.74 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  497 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

## 実施例 A-250

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル)カルボニル]-2-(2-メチルプロピル)ピペラジン.

実施例 A-182 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.84-1.62 (2H, m), 1.75 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.26-2.41 (1H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 3.18-3.50 (2H, m), 3.55-3.68 (1H, m), 3.70-4.45 (2H, m), 5.36-5.58 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.34 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.80 (1H, s), 8.16 (2H, br), 8.90 (2H, br), 9.37 (2H, s), 12.48 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  539 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 541 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

## 実施例A-251

4-[(6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)スルホニル]-1-[(5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル)カルボニル]-2-(2-メチルプロピル)ピペラジン.

実施例A-182と同様の方法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.64-1.68 (3H, m), 1.75 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.25-2.58 (1H, m), 2.60-2.83 (1H, m), 2.87-4.23 (4H, m), 4.40-4.53 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.34 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.81 (1H, s), 8.15 (2H, br), 8.88 (2H, br), 9.37 (2H, br), 12.48 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  556  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 558  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

## 実施例A-252

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2,2-ジメチル-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン.

実施例A-4と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.14 (3H, br s), 1.28 (3H, br s), 3.20-3.90 (6H, br), 7.53-7.70 (2H, br), 7.71 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.90 (1H, br), 7.96-8.08 (2H, m), 8.14 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.20-8.33 (4H, m), 8.57 (1H, s), 8.92 (2H, br).

MS (FAB)  $m/z$  520  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 522  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

## 実施例A-253

4-[4-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン *N*-オキシド.

実施例A-6と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (3H, br), 1.39 (3H, br), 3.26 (1H, br), 3.50-3.95 (5H, br), 7.45-7.55 (4H, br), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.62 (2H, d,  $J =$

7.8 Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.89 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.92 (1H, s),  
8.27 (2H, br), 8.37 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  536 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 538 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 実施例 A-254

4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル ]-2,2-ジメチル-1-[4-(ピリジン-4-  
イル) ベンゾイル] ピペラジン

実施例 A-26 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.50 (6H, s), 3.10 (2H, s), 3.20-3.30 (2H, br t), 3.50  
(2H, br), 7.58 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.87 (1H,  
dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.98 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.19 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz),  
8.20-8.30 (3H, m), 8.30 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.53 (1H, s), 8.90 (2H, d,  $J$   
 $= 5.9$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  520 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 522 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 実施例 A-255

4-[4-[ [4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル ]-2,2-ジメチルピペラジン-  
1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン *N*-オキシド.

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.60 (5H, br), 3.04 (2H, s), 3.20 (2H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.48  
(2H, t,  $J = 4.9$  Hz), 7.40-7.50 (4H, m), 7.56 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.61 (1H,  
dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.79 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.88-7.96 (1H, m), 7.95  
(2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.25 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.34 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  536 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 538 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 実施例 A-256

4-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -2-(メトキシカルボニルメチル)-  
1-[ [4-(ピリジン-4-イル) -3-シクロヘキセン-1-イル] カルボニル] ピペラジン

4-(ピリジン-4-イル) -3-ヘキセン酸 塩酸塩 (480 mg) を塩化メチレン (30 mL) とN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混液に溶解した。氷冷下、1-[ (5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) スルホニル-2-(メトキシカルボニルメチル) ピペラジン (1.024 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (405 mg)、N-メチルモルホリン (607 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 (575 mg) を加え10分後に室温に戻し攪拌した。48時間後反応を停止し、溶媒を減圧下溜去し、酢酸エチルを加え飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒を減圧下溜去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 20 : 1) に付し、標題化合物 (680 mg, 無色油状物) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.14 (1H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.22 (1H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.64-3.87 (14H, m), 3.69 (3H, s), 6.33-6.42 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.21-7.40 (4H, m), 7.67 (1H, d,  $J = 2$  Hz), 8.54 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  557 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 実施例A-257

4-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1-[ [4-(ピリジン-4-イル) -3-シクロヘキセン-1-イル] カルボニル] ピペラジン-2-イル] 酢酸 ナトリウム塩

100 mLのナスコールに、4-[ (5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -2-(メトキシカルボニルメチル) -1-[ [4-(ピリジン-4-イル) -3-ヘキセン-1-イル] カルボニル] ピペラジン (680 mg) を加えメタノール (20 mL) に溶解し、1規定水酸化ナトリウム溶液 (5 mL) 加え70 °Cで攪拌した。23時間後反応を停止し、濃縮後結晶を濾過し、ナトリウム塩として標題化合物 (320 mg, 無色固体) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.10-3.90 (16H, m), 6.40-6.48 (1H, m), 6.95 (1H, d,  $J =$

2.9 Hz), 7.19 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.41 (3H, m), 7.64 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 8.40 (2H, m).

#### 実施例 A-258

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(ピペリジン-1-イル)カルボニルメチル]-1-[4-(ピリジン-4-イル)-3-シクロヘキセン-1-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例 A-4 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.61-3.82 (24H, m), 4.65-4.93 (2H, m), 6.96-7.68 (5H, m), 8.02 (1H, s), 8.51 (2H, m).

#### 実施例 A-259

4-[4-[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(ピペリジン-1-イル)カルボニルメチル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-1-シクロヘキセン-1-イル]ピリジン N-オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.63-4.94 (26H, m), 6.28 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.18-7.40 (4H, m), 7.65 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  626 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ].

#### 実施例 A-260

1-[(E)-4-クロロ-2-メトキシスチリル]スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-105 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.07 (2H, br), 3.24 (2H, br), 3.39 (2H, br), 3.82 (2H, br), 3.92 (2H, s), 7.10 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz), 7.23 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.29 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz),

7.56 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.34 (2H, d,  $J = 6.1$  Hz), 8.98 (2H, d,  $J = 6.1$  Hz), 9.46 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  500  $[(M+H)^+, Cl^{35}]$ , 502  $[(M+H)^+, Cl^{37}]$ .

#### 実施例 A-261

1-[(E)-4-クロロ-2-ヒドロキシステリル]スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

1-[(E)-4-クロロ-2-メトキシステリル]スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン (366 mg) を塩化メチレン (18 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  で 3 臭化ホウ素 (1.0 モル溶液、塩化メチレン) を加え、 $-78^\circ\text{C}$  で 0.5 時間、 $0^\circ\text{C}$  で 2 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加えて不溶物をろ去後、塩化メチレンを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体に用いるカラムクロマトグラフィー (10% メタノール-塩化メチレン)、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン~5% メタノール-塩化メチレン) に付し、粗精製物 (146 mg) を得た。得られた粗精製物の一部 (81.0 mg) をテトラヒドロフランに溶解し、1 規定 塩酸-エタノールを加えて、固化し、ろ取し、さらにメタノールに溶解し、ろ過後、水を加え、溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (68.5 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.00-3.10 (2H, m), 3.20-3.25 (2H, m), 3.35-3.45 (2H, m), 3.80-3.85 (2H, m), 6.94 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.05 (1H, s), 7.24 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.36 (2H, br s), 8.95-9.05 (2H, m), 9.47 (2H, s), 11.10 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  486  $[(M+H)^+, Cl^{35}]$ , 488  $[(M+H)^+, Cl^{37}]$ .



## 実施例 A-262

4-[2-[4-[(E)-4-クロロ-2-ヒドロキシチリル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例 A-105 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.00-3.10 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.35-3.40 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.23 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.97 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.45-50 (2H, m), 9.32 (2H, s), 10.95 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  502 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 504 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

## 実施例 A-263

2,シス-6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン

実施例 A-105 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.50-2.80 (3H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.00-4.10 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 7.90-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, s), 8.75-8.85 (2H, m), 8.96 (2H, s).

## 実施例 A-264

2,シス-6-ビス(カルバモイルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン

2,シス-6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン (372 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) および メタノール (5 ml) に溶解し、氷冷下、水酸化ナトリウム (310 mg)/ 水 (1.6 ml) 液を滴下し、室温で23.5時間攪拌した。反応

液に濃塩酸を加え酸性にした後、溶媒を減圧下留去した。残さをN,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に懸濁し、この懸濁液に氷冷下、ジ-*tert*-ブチル ジカルボナート (665 mg)、ピリジン (290  $\mu$ l) および 炭酸水素アンモニウム (304 mg) を加え、室温で19時間攪拌した。攪拌終了後、溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン~20%メタノール-塩化メチレン) に付し、粗精製物 (182 mg) を得た。この粗精製物のうち62.3 mgを更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン~15%メタノール-塩化メチレン) に付し、溶媒を減圧留去し、残さに酢酸エチルを加えて固化し、標題化合物 (23 mg) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.25-2.35 (1H, m), 2.40-2.60 (3H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.8-3.95 (2H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 6.90 (1H, br s), 7.06 (1H, br s), 7.45 (1H, br s), 7.53 (1H, br s), 7.70-7.75 (1H, m), 7.75-7.85 (1H, m), 7.85-7.95 (2H, m), 8.17 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.25-8.35 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.70-8.75 (1H, m), 9.31 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  608 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 610 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

#### 実施例A-265

4-[2-[[2,シス-6-ビス(カルバモイルメチル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.25-2.35 (1H, m), 2.40-2.60 (3H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 3.85-3.95 (2H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 6.89 (1H, br s), 7.06 (1H, br s), 7.43 (1H, br s), 7.51 (1H, br s), 7.70-7.75 (1H, m), 7.75-7.85 (1H, m), 7.97 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.20-8.40 (4H, m), 8.51 (1H, s), 9.29 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  624 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 626 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

#### 実施例A-266

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(メトキシカルボニルメチル)-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン

実施例A-105と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.45-3.30 (6H, m), 3.50-5.40 (6H, m), 3.67, 3.74 (3H, each s), 7.45-7.50 (2H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.90-7.95 (3H, m), 8.29 (1H, br s), 8.78 (2H, d, *J* = 5.4 Hz), 8.99, 9.00 (2H, each s).

実施例A-267

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[[[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン 塩酸塩

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(メトキシカルボニルメチル)-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン (583 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml)、メタノール (5.0 ml) に溶解した。この反応液に、氷冷下、水酸化ナトリウム (200 mg) / 水 (1.0 ml) 液を滴下し、室温で5時間攪拌した。氷冷下、濃塩酸 (420 μl) を加え弱酸性とした。次いで、反応液を減圧下留去した。残さに、モルホリン (102 μl)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (239 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 水和物 (159 mg) を加え、*N,N*-ジメチルホルムアミド (60 ml)、塩化メチレン (30 ml) に溶解した。更に、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン (760 μl) を滴下し、室温で12.5時間攪拌した。反応液を減圧下留去し、残さに塩化メチレンおよび10%クエン酸水溶液を加えて抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体に用いるカラムクロマトグラフィー (10%メタノール-塩化メチレン) に付し、塩化メチレン-テトラヒドロフランより結晶化し、粗精製物 (349 mg) を得た。この粗精製物の一部 (161 mg) を塩化メチレン-メタノールに溶解し、1規定塩酸エタノール (260 μl) を加え一度乾固し、酢酸エチルを加えて固化し、ろ

取し、酢酸エチル洗浄後乾燥し、標題化合物 (117 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.25-5.15 (17H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 7.82 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.15-8.30 (5H, m), 8.51 (1H, br s), 8.90-9.00 (2H, m), 9.35-9.45 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  621  $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$ , 623  $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 実施例 A-268

2,シス-6-ビス[(N-メチルカルバモイル)メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-264 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20-2.70 (10H, m), 2.70-2.90 (2H, m), 3.40-4.10 (3H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 7.73 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.94 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.20-8.40 (4H, m), 8.52 (1H, s), 8.98 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 9.43 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  636  $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$ , 638  $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 実施例 A-269

2,シス-6-ビス[(N,N-ジメチルカルバモイル)メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-264 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.50-3.10 (6H, m), 2.73 (3H, s), 2.86 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.53 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz), 3.84 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 3.99 (1H, d,  $J = 9.8$  Hz), 5.02 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 7.71 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.2$  Hz), 7.79 (1H, dd,  $J = 8.5, 1.7$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.20-8.35 (4H, m), 8.51 (1H, s), 8.90-8.95 (2H, m), 9.35-9.45 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  664  $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$ , 666  $[(\text{M} + \text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$ .

## 実施例A-270

4-[2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.25-5.15 (17H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 7.90-8.00 (2H, m), 8.18 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.20-8.30 (2H, m), 8.30-8.40 (2H, m), 8.49 (1H, br s), 9.26 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  637  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 639  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

## 実施例A-271

4-[2-[[2,シス-6-ビス(N,N-ジメチルカルバモイルメチル)-4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.50-3.30 (6H, m), 2.91 (3H, m), 3.00 (3H, m), 3.08 (3H, m), 3.12 (3H, m), 3.70 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 4.16 (1H, d,  $J = 12.7$  Hz), 4.37 (1H, d,  $J = 10.7$  Hz), 5.20-5.30 (1H, m), 7.50 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.57 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.7$  Hz), 7.85-7.95 (3H, m), 8.25-8.35 (3H, m), 8.91 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  680  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 682  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

## 実施例A-272

4-[2-[[2,シス-6-ビス(N-メチルカルバモイルメチル)-4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.50-2.80 (4H, m), 2.66 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.90-3.00 (2H, m), 3.64 (1H, d,  $J = 12.7$  Hz), 4.01 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 4.20 (1H, d,  $J = 9.8$  Hz), 5.10-5.15 (1H, m), 7.62 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.78 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 7.97 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.00-8.10 (3H, m), 8.35-8.45 (3H, m), 9.20 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  652  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$ , 654  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 実施例A-273

2-[2-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン

実施例A-105と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84, 1.09 (9H, each s), 2.10-2.20 (2H, m), 2.35-2.65 (2H, m), 3.15-5.25 (7H, m), 7.10-7.80 (14H, m), 7.85-8.00 (3H, m), 8.20-8.30 (1H, m), 8.65-9.00 (4H, m).

MS (FAB)  $m/z$  776  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$ , 778  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 実施例A-274

4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)-1-[[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

2-[(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン (150 mg) をピリジン (6.0 ml) に溶解した。この反応液に、氷冷下、フッ化水素-ピリジン 錯体 (2.0 ml) を滴下し、 $0^\circ\text{C}$ で1.5時間攪拌した。酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈し、次いで希釈した反応液を氷に注いだ。この混合液を抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体に用いるカラムクロマトグラフィー (5%メタノール-塩化メチレン~10%メタノール-塩化メチレン) に付し、の粗精製物 (97.9 mg) を得た。得ら

れた粗精製物を塩化メチレンに溶解し、1規定 塩酸-エタノール (182  $\mu$ l) を加えて一度乾固した。残さにテトラヒドロフランを加えて固化し、標題化合物 (62.7 mg) を無色結晶性粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.20-5.20 (9H, m), 6.90-7.05 (1H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.70-7.90 (2H, m), 8.00-8.10 (1H, m), 8.19 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.25-8.35 (2H, m), 8.40-8.50 (3H, m), 9.00 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  538  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 540  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 実施例 A-275

2,シス-6-ビス(メトキシカルボニルメチル)-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン

実施例 A-105 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.70-2.85 (3H, m), 2.95-3.15 (3H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.02 (1H, d,  $J = 12.7$  Hz), 4.29 (1H, d,  $J = 9.8$  Hz), 5.25-5.35 (1H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 7.75-7.90 (3H, m), 8.75-8.85 (2H, m), 8.98 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  644  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 646  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 実施例 A-276

2-[(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル]-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-105 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.95 (9H $\times$ 0.5, s), 1.04 (9H $\times$ 0.5, s), 2.50-3.60 (4H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 3.95-4.10 (2H, m), 4.45-5.00 (1H, m), 7.30-7.55 (7H, m), 7.55-7.65 (2H, m), 7.70-7.75 (2H, m), 8.05-8.15 (2H, m), 8.25-8.40 (3H, m), 8.95-9.05 (2H, m), 9.25-9.35 (1H, m), 9.40-9.45 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  768  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 770  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

## 実施例 A-277

4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(ヒドロキシメチル)-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-274 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.40-2.70 (2H, m), 3.10-4.00 (6H, m), 4.45-4.75 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 8.05-8.15 (2H, m), 8.35 (1H, s), 8.40-8.45 (2H, m), 9.03 (2H, d,  $J = 4.4$  Hz), 9.46 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  530  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 532  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

## 実施例 A-278

2,シス-6-ビス[(N,N-ジメチルカルバモイル)メチル]-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-264 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.40-3.80 (7H, m), 2.74 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.83 (1H, d,  $J = 12$  Hz), 4.00-4.05 (1H, m), 5.06 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.10-8.20 (3H, m), 8.35 (1H, s), 8.87 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 9.39 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  670  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 672  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

## 実施例 A-279

4-[2-[2,シス-6-ビス[(N,N-ジメチルカルバモイル)メチル]-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。



$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.40-3.10 (4H, m), 2.74 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.40-3.50 (2H, m), 3.52 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz), 3.82 (1H, d,  $J = 12.7$  Hz), 4.03 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 5.05 (1H, d,  $J = 10.3$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.99 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.12 (1H, s), 8.30-8.40 (3H, m), 9.30 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  686  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 688  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 実施例 A-280

4-[2-[[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.40-2.70 (2H, m), 3.10-4.00 (6H, m), 4.47 (1H, d,  $J = 13.7$  Hz), 4.67 (1H, br s), 4.89 (1H, t,  $J = 5.4$  Hz), 5.16 (1H, t,  $J = 5.4$  Hz), 7.55-7.65 (1H, m), 7.90-8.00 (2H, m), 8.05-8.15 (2H, m), 8.30-8.40 (3H, m), 9.30 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  546  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 548  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 実施例 A-281

2-[2-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-105 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.79, 1.02 (9H, each s), 1.70-5.10 (11H, m), 7.35-7.70 (12H, m), 8.05-8.40 (4H, m), 8.90-9.05 (2H, m), 9.35, 9.45 (2H, each s).

MS (FAB)  $m/z$  782  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 784  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 実施例 A-282

4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)-1-[5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-274 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.80-2.00 (2H, m), 2.40-3.90 (9H, m), 4.45-5.00 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 8.05-8.15 (2H, m), 8.35-8.45 (3H, m), 9.01 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 9.45 (2H, d,  $J = 2.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  544 [(M+H) $^+$ , Cl $^{35}$ ], 546 [(M+H) $^+$ , Cl $^{37}$ ].

実施例 A-283

2-[2-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-1-[5-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン

実施例 A-182 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82, 1.09 (9H, each s), 2.05-2.20 (2H, m), 2.55-2.80 (2H, m), 3.15-4.25 (6H, m), 4.70-5.30 (1H, m), 7.10-7.55 (11H, m), 7.70-7.90 (6H, m), 8.70-8.80 (1H, m), 9.22, 9.34 (2H, each s).

MS (FAB)  $m/z$  782 [(M+H) $^+$ , Cl $^{35}$ ], 784 [(M+H) $^+$ , Cl $^{37}$ ].

実施例 A-284

4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)-1-[5-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 A-274 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.80-2.00 (2H, m), 2.40-3.90 (9H, m), 4.45-5.00 (1H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 8.00-8.15 (3H, m), 8.15-8.25 (1H, m), 8.34 (1H, s), 8.77 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz), 9.48 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  544 [(M+H) $^+$ , Cl $^{35}$ ], 546 [(M+H) $^+$ , Cl $^{37}$ ].

実施例 A-285

4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-[(メトキシカルボニル)メチ

ル]-1-[5-(ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン

実施例A-182と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60-3.30 (5H, m), 3.50-5.45 (7H, m), 7.20-7.55 (2H, m), 7.70-7.90 (5H, m), 8.76 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz), 8.76 (2H, d,  $J = 2.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  572  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$ , 574  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$ .

実施例A-286

2-[2-[[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-[(メトキシカルボニル)メチル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例A-6と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60-3.30 (4H, m), 3.50-5.40 (5H, m), 3.67, 3.74 (3H, each s), 7.30-7.55 (4H, m), 7.70-7.90 (3H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 9.29 (2H, d,  $J = 12.2$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  572  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$ , 574  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$ .

実施例A-287

2-[2-[[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-[(N,N-ジメチルカルバモイル)メチル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例A-267と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.30-2.80 (3H, m), 2.74 (3H, s), 2.85 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.10-4.15 (5H, m), 4.50-5.15 (1H, m), 7.45-7.65 (3H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.05-8.15 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.40-8.45 (1H, m), 9.35 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  601  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$ , 603  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$ .

実施例A-288

2-[2-[[2-(2-tert-ブチルジフェニルシリルオキシエチル)-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエ

ン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例 A-6 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.80-1.10 (9H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.50-2.80 (2H, m), 3.10-4.30 (6H, m), 4.65-5.30 (1H, m), 7.05-7.90 (17H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 9.10-9.30 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  798  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$ , 800  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$ .

実施例 A-289

2-[2-[[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例 A-274 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80-2.05 (1H, m), 2.25-2.45 (1H, m), 2.60-2.95 (2H, m), 3.00-4.20 (7H, m), 4.70-5.10 (1H, m), 7.40-7.55 (4H, m), 7.70-7.90 (3H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 9.30 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  560  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$ , 562  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$ .

実施例 A-290

2-[2-[[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例 A-267 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.70-1.90 (4H, m), 2.30-4.20 (12H, m), 4.50-5.20 (1H, m), 7.45-7.65 (3H, m), 7.85-7.90 (1H, m), 8.05-8.15 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.43 (1H, d,  $J = 6.3$  Hz), 9.35 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  627  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$ , 629  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$ .

## 実施例A-291

2-[2-[[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-[(N-メチルカルバモイル)メチル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例A-267と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.30-2.90 (5H, m), 3.15-4.25 (6H, m), 4.50-5.20 (1H, m), 7.45-7.60 (3H, m), 7.85-8.00 (1H, m), 8.05-8.15 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.43 (1H, d,  $J = 6.3$  Hz), 9.35 (2H, d,  $J = 4.9$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  587 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 589 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

## 実施例A-292

2-[2-[[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-[(チオモルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例A-267と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.50-2.90 (7H, m), 3.10-4.85 (9H, m), 4.45-5.45 (1H, m), 7.35-7.55 (4H, m), 7.75-7.90 (3H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 9.30 (2H, d,  $J = 10.5$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  659 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 661 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

## 実施例A-293

2-[2-[[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-[(N-シクロプロピルカルバモイル)メチル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例A-267と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.50-0.90 (4H, m), 2.60-6.20 (11H, m), 7.35-7.55 (4H, m), 7.70-7.90 (3H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 9.25-9.35 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  613  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 615  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

実施例 A-294

2-[2-[4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例 A-267 と同様の方法により合成した。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  2.55-2.85 (4H, m), 3.10-5.45 (13H, m), 7.35-7.55 (4H, m), 7.70-7.90 (3H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 9.25-9.35 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  643  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 645  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

実施例 A-295

2-[2-[2-[(N-ベンジルカルバモイル)メチル]-4-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピリミジン-5-イル]ピリジン N-オキシド

実施例 A-267 と同様の方法により合成した。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  2.65-2.85 (3H, m), 2.95-5.45 (8H, m), 6.10-6.30 (1H, m), 7.25-7.55 (9H, m), 7.70-7.90 (3H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 9.25-9.30 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$  663  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 665  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

実施例 A-296

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[4-メチル-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-5-イル]ピペラジン

実施例 A-4 と同様の方法により合成した。

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  2.35 (3H, s), 3.00-3.15 (4H, br), 3.55-3.73 (4H, br), 7.01 (1H, s), 7.30 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.2$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.765 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.82 (2H,

d,  $J = 6.2$  Hz), 8.69 (2H, d,  $J = 6.2$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  502  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 504  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

#### 実施例 A-297

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[[5-(ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]カルボニル]-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルメチル]ピペラジン

実施例 A-66 と同様の方法により合成した。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.85-2.05 (4H, m), 2.50-3.30 (5H, m), 3.40-3.60 (4H, m), 3.81, 3.90, 4.03, 4.23, 4.64, 5.62 (3H, each br d,  $J = 12.5$  Hz), 5.15-6.21 (1H, m), 6.99 (1H, s), 7.25-7.50 (4H, m), 7.64 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 8.60-8.70 (3H, m), 10.38, 10.95 (1H, each s).

FAB-MS  $m/z$  599  $[(M+H)^+, Cl^{35}]$ , 601  $[(M+H)^+, Cl^{37}]$ .

#### 実施例 A-298

4-[2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルメチル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]チアゾール-5-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例 A-4 と同様の方法により合成した。

$^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1.65-1.90 (4H, m), 2.30-3.50 (9H, m), 3.50-3.88 (2H, m), 4.41, 5.40 (1H, each br d,  $J = 12.5$  Hz), 5.02-5.95 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.31 (1H, dd,  $J = 8.8$ , 2.0 Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.75-7.83 (3H, m), 8.26 (2H, d,  $J = 7.1$  Hz), 8.45, 8.49 (1H, each s), 12.42 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  615  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 617  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

#### 実施例 A-299

2-[(*N*-ベンジルカルバモイル)メチル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[[5-(ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例A-66と同様の方法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60-3.06 (4H, m), 3.12-3.57 (1H, m), 3.78-3.95 (1H, m), 3.98-4.12 (1H, m), 4.38-4.56 (2H, m), 4.57-6.01 (2H, m), 6.47, 6.58 (1H, each br s), 6.97 (1H, s), 7.25-7.52 (8H, m), 7.65 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 8.64-8.71 (3H, m), 10.24 (1H, s).  
FAB-MS  $m/z$  635  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$ , 637  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 実施例A-300

4-[2-[[2-(N-ベンジルカルバモイル)メチル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]チアゾール-5-イル]ピリジン *N*-オキシド

実施例A-4と同様の方法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.30-2.92 (3H, m), 3.20-3.63 (2H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 4.15-4.35 (2H, m), 4.41, 5.41 (1H, each br d,  $J = 13.5$  Hz), 5.15, 5.98 (1H, each br s), 7.02 (1H, s), 7.15-7.33 (6H, m), 7.48 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.73-7.81 (3H, m), 8.26 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 8.38-8.60 (2H, m), 12.41 (1H, br s).  
MS (FAB)  $m/z$  651  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$ , 653  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 実施例A-301

1-[4-[2-(2-アミノエチル)ピリジン-4-イル]ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

実施例A-7と同様に、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.08 (4H, s), 3.23 (2H, br), 3.30 (2H, br), 3.45 (2H, br), 3.73 (2H, br), 7.52 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.74 (1H, dd,  $J = 5.4, 2.0$  Hz), 7.80-7.87 (5H, m), 8.06 (2H, br), 8.19 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.25-8.31 (2H, m), 8.51 (1H, br s), 8.69 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz).  
MS (FAB)  $m/z$  535  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$ , 537  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 1.85\text{HCl} \cdot 1.4\text{H}_2\text{O}$ として



計算値 : C, 53.57; H, 5.08; Cl, 16.10; N, 8.93; S, 5.11.

分析値 : C, 53.39; H, 5.06; Cl, 15.99; N, 8.81; S, 5.08.

### 実施例 A-302

1-[[5(6)-クロロイミダゾール-2-イル]スルフォニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

4-[(ピリジン-4-イル)ベンゾイックアシッド (314 mg) のジクロロメタン (5.0ml)、N,N-ジメチルホルムアミド (2.0 ml) に、1-[[5(6)-クロロベンズイミダゾール-2-イル]スルホニル]ピペラジン (507 mg)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (220 mg)、N-メチルモルホリン (480  $\mu$ l)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド (309 mg) を順次加え、室温で5時間攪拌した。ジクロロメタンで希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液を加えて二層にした後、有機層を、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=15:1) で精製し、ジクロロメタン-エタノールの混合溶液からジクロロメタンを減圧下減少させ析出した粉末をろ取し、1-[[5(6)-クロロイミダゾール-2-イル]スルフォニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン (396 mg) を得た。この内の 140mg を 1 規定塩酸エタノール溶液 (3 ml)、エタノール (3 ml) を加えて濃縮し乾燥させ標題化合物 (152 mg) を無色アモルファスとして得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  1631, 1431, 1365, 1282, 1155.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ , 3.30-4.00 (8H, br), 7.43 (1H, d,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.62 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.80 (1H, s), 8.07 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.38 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz), 8.97 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  482 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 484 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

## 実施例 A-303

4-[4-[[5(6)-クロロベンズイミダゾール-2-イル]スルフォニル]ピペラジン-1-イル]カルボニルフェニル]ピリジン N-オキシド

実施例 A-302 で得た 1-[[5(6)-クロロイミダゾール-2-イル]スルフォニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン (191 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml)、クロロホルム (15 ml) 混合溶液に 0℃ でメタクロロ過安息香酸 (121 mg) を加え、0℃ で 3 時間攪拌し、ジクロロメタン (50 ml) を加え室温で 64 時間攪拌した。少量のチオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え二層にした後、有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 20 : 1) で精製し、ジクロロメタン-メタノール混合溶液を減圧濃縮する際に得られる固体をろ取、乾燥させ、標題化合物 (141 mg) を無色アモルファスとして得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  1645, 1433, 1371, 1248, 1180, 966, 933.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , 3.30-3.85 (8H, br), 7.41 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.49 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.68-7.83 (2H, br), 7.80 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.83 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.27 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  498  $[(M + H)^+, C^{135}]$ , 500  $[(M + H)^+, C^{137}]$ .

## 実施例 B-1

1-[[*(6R)*-6-アミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

1-[[*(6R)*-6-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン (0.22 g) を飽和塩酸エタノール (5 ml) に溶解し、室温にて 90 分間攪拌後、溶媒を減圧留去して得られた残さをメタノールとエーテルの混合溶媒より再結晶して、標題化合物 (0.14 g, 68%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.30-1.50 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 2.60-3.00 (5H, m), 3.03 (4H, m), 3.40-3.80 (4H, br), 7.00-7.10 (3H, m), 7.73 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.81 (1H, dd, *J* = 8.8, 1.5 Hz), 8.05 (3H, br), 8.18 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.20-8.30 (2H, m), 8.49 (1H, s).

MS (FAB) *m/z* 498 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 500 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · HCl · 3/2H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 55.61; H, 5.74; N, 7.48; Cl, 12.63; S, 5.71.

分析値: C, 55.64; H, 5.53; N, 7.77; Cl, 12.79; S, 5.76.

## 実施例 B-2

1-[[*(6R)*-6-アミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、1-[[*(6R)*-6-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.30-1.50 (1H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 2.60-3.00 (7H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.82 (2H, m), 4.22 (2H, br), 7.00-7.10 (1H, m), 7.25 (2H, s), 7.73 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz),

7.81 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 8.00–8.40 (6H, m), 8.52 (1H, s), 11.08 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  484  $[(M + H)^+, C^{135}]$ , 486  $[(M + H)^+, C^{137}]$ .

元素分析:  $C_{26}H_{30}ClN_3O_2S \cdot 2HCl$  として

計算値: C, 56.07; H, 5.79; N, 7.54; Cl, 19.10; S, 5.76.

分析値: C, 56.04; H, 5.79; N, 7.52; Cl, 18.95; S, 5.80.

### 実施例 B-3

1-[[*(2R)*-6-アミノメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、1-[[*(2R)*-6-(*N*-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.30–1.50 (1H, m), 2.00–2.20 (1H, m), 2.20–2.40 (1H, m), 2.40–2.60 (1H, m), 2.75 (2H, m), 2.90–3.30 (7H, m), 3.60–3.70 (2H, m), 3.70–4.00 (4H, m), 7.04 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.10–7.30 (2H, m), 7.74 (1H, m), 7.86 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.20–8.50 (6H, m), 8.56 (1H, s), 10.69 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  484  $[(M + H)^+, C^{135}]$ , 486  $[(M + H)^+, C^{137}]$ .

元素分析:  $C_{26}H_{30}ClN_3O_2S \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$  として

計算値: C, 55.18; H, 5.88; N, 7.42; Cl, 18.79; S, 5.66.

分析値: C, 55.34; H, 5.70; N, 7.31; Cl, 18.76; S, 5.85.

### 実施例 B-4

1-[[*(2R)*-6-アミノメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、1-[[*(2R)*-6-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.55 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.60-2.90 (4H, m), 2.90-3.10 (5H, m), 3.50-3.80 (4H, m), 3.90 (2H, s), 7.05 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 7.71 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.10-8.40 (6H, m), 8.50 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  498  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 500  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 1.2\text{HCl} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 56.15; H, 5.58; N, 7.55; Cl, 14.02; S, 5.76.

分析値: C, 55.93; H, 5.22; N, 7.37; Cl, 14.26; S, 5.70.

#### 実施例 B-5

1-[(7-アミノメチルナフタレン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、1-[[7-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)ナフタレン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.10 (4H, br), 3.30-3.90 (4H, br), 4.18 (2H, s), 7.46 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.89 (1H, s), 7.90-8.00 (3H, m), 8.19 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.20-8.30 (2H, m), 8.50 (4H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  494  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 496  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 3/4\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 57.41; H, 4.91; N, 7.72; Cl, 13.03; S, 5.89.

分析値: C, 57.40; H, 4.87; N, 7.71; Cl, 13.09; S, 5.89.

## 実施例 B-6

1-[(7-アミノメチルナフタレン-2-イル)メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、1-[[7-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)ナフタレン-2-イル]メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.92 (2H, m), 3.22 (2H, m), 3.83 (2H, m), 4.20 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 4.51 (2H, br), 7.60-7.90 (4H, m), 7.90-8.40 (7H, m), 8.52 (1H, s), 8.57 (3H, br), 11.52 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  480  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 482  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 56.02; H, 5.15; N, 7.54; Cl, 19.08; S, 5.75.

分析値: C, 55.88; H, 5.45; N, 7.34; Cl, 18.90; S, 5.69.

## 実施例 B-7

1-[(6-アミノメチルナフタレン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

2-(*N-tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-6-メトキシカルボニルナフタレン (0.15g) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (0.70 ml) を加えて、室温にて 16 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、ジクロロメタンで希釈し、希塩酸を加えて有機層を分取した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さを *N,N*-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩 (0.21 g)、*N*-メチルモルホリン (54.0  $\mu\text{l}$ )、1-(3-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (94.0 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (77.0 mg)

を加えて室温にて 21 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルで希釈して水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン ～ ジクロロメタン：メタノール = 100 : 1）で精製後、実施例 B-1 と同様の反応を行い、無色結晶として標題化合物（77.0 g, 29%）を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.09 (4H, br), 3.40-3.90 (4H, br), 4.19 (2H, s), 7.47 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.90-8.10 (4H, m), 8.19 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.20-8.30 (2H, m), 8.40-8.60 (4H, m).

MS (FAB)  $m/z$  494 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 496 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 3/4\text{H}_2\text{O} \cdot 1/5\text{Et}_2\text{O}$  として

計算値: C, 57.60; H, 5.14; N, 7.52; Cl, 12.69; S, 5.74.

分析値: C, 57.64; H, 5.10; N, 7.12; Cl, 12.69; S, 5.82.

#### 実施例 B-8

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(イソキノリン-7-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

7-イソキノリンカルボン酸メチル (J. Org. Chem., 38 (21), 3701, 1973) (206 mg) を4規定塩酸に溶解し、4時間加熱還流したのち、溶媒を減圧下留去して得られた残さと、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、実施例 B-7 と同様の反応により標題化合物 (298 mg, 62%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.95-3.25 (4H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 7.73 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.25-8.35 (3H, m), 8.41 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz), 8.45 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.71 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz), 9.79 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  465 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 467 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·HCl·2. 2H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 53. 18; H, 4. 72; N, 7. 75; Cl, 13. 08; S, 5. 92.

分析値: C, 53. 11; H, 4. 70; N, 7. 60; Cl, 13. 01; S, 6. 16.

#### 実施例B-9

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(キノリル-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例B-7と同様の反応により、キノリン-2-カルボン酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3. 05 (2H, m), 3. 17 (2H, m), 3. 62 (2H, m), 3. 83 (2H, m), 7. 61 (1H, d, *J* = 8. 3 Hz), 7. 60-7. 80 (2H, m), 7. 80-7. 90 (2H, m), 7. 95 (1H, d, *J* = 8. 3 Hz), 8. 00 (1H, d, *J* = 7. 3 Hz), 8. 18 (1H, d, *J* = 8. 8 Hz), 8. 20-8. 40 (2H, m), 8. 43 (1H, d, *J* = 8. 3 Hz), 8. 51 (1H, s).

元素分析: C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Sとして

計算値: C, 61. 87; H, 4. 33; N, 9. 02; Cl, 7. 61; S, 6. 88.

分析値: C, 61. 76; H, 4. 20; N, 8. 73; Cl, 7. 65; S, 6. 99.

#### 実施例B-10

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(4-ヒドロキシキノリン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例B-7と同様の反応により、4-ヒドロキシキノリン-2-カルボン酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3. 00-3. 30 (4H, br), 3. 53 (2H, br), 3. 77 (2H, br), 6. 45



(1H, s), 7.48 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.70-7.90 (4H, m), 8.10-8.40 (4H, m), 8.52 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  482  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 484  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

元素分析:  $C_{24}H_{20}ClN_3O_4S \cdot 9/10HCl \cdot 1/3CH_3OH, 3/2H_2O$  として

計算値: C, 52.90; H, 4.60; N, 7.61; Cl, 12.19; S, 5.80.

分析値: C, 53.17; H, 4.59; N, 7.39; Cl, 12.31; S, 6.07.

#### 実施例 B-11

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(8-ヒドロキシキノリン-7-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-7 と同様の反応により、8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.90-3.30 (4H, br), 3.35 (2H, br), 3.79 (2H, br), 7.39 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.60-7.90 (3H, m), 8.10-8.40 (3H, m), 8.50 (1H, s), 8.60 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.96 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  482  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 484  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

元素分析:  $C_{24}H_{20}ClN_3O_4S \cdot HCl \cdot CH_3OH \cdot 1/4H_2O$  として

計算値: C, 54.11; H, 4.63; N, 7.57; Cl, 12.78; S, 5.78.

分析値: C, 54.40; H, 4.84; N, 7.66; Cl, 13.04; S, 5.99.

#### 実施例 B-12

1-[(ベンツイミダゾール-5-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩

*N*-トリフェニルメチル-5-ベンツイミダゾールカルボン酸メチル、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、実施例 B-

7と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.08 (4H, br), 3.30-4.00 (4H, br), 7.48 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.60-7.90 (4H, m), 8.10-8.30 (3H, m), 8.50 (1H, s), 9.51 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  455  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 457  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 5/4\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 51.42; H, 4.41; N, 10.90; Cl, 13.80; S, 6.24.

分析値: C, 51.53; H, 4.40; N, 10.71; Cl, 13.61; S, 6.40.

### 実施例 B-13

1-[(ベンツイミダゾール-5-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ホモピペラジン 塩酸塩

*N*-トリフェニルメチル-5-ベンツイミダゾールカルボン酸メチル、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ホモピペラジン 塩酸塩を原料として、実施例 B-12と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.67 (1H, m), 1.93 (1H, m), 3.20-3.90 (8H, m), 7.44 (1/2H, m), 7.54 (1/2H, m), 7.68 (1H, m), 7.80-8.00 (3H, m), 8.10-8.30 (3H, m), 8.49 (1/2H, s), 8.55 (1/2H, s), 9.56 and 9.57 (1H, each s).

MS (FAB)  $m/z$  469  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 471  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.3\text{CH}_3\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 52.50; H, 4.76; N, 10.51; Cl, 13.30; S, 6.01.

分析値: C, 52.31; H, 4.66; N, 10.50; Cl, 13.34; S, 6.01.

### 実施例 B-14

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(チアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-7と同様の反応により、チアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-カルボン酸 ナ

トリウム塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.10-3.30 (4H, m), 3.84 (2H, m), 4.32 (2H, m), 7.69 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.10-8.30 (4H, m), 8.51 (1H, s), 8.79 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz), 9.62 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  473 [(M + H) $^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 475 [(M + H) $^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl}$  として

計算値: C, 49.51; H, 3.56; N, 11.00; Cl, 13.92; S, 12.59.

分析値: C, 49.45; H, 3.71; N, 11.20; Cl, 13.67; S, 12.55.

#### 実施例 B-15

1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[(チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-7 と同様の反応により、チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 ナトリウム塩、1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.30 (4H, m), 3.87 (2H, m), 4.35 (2H, m), 7.35 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 7.40-7.50 (3H, m), 7.79 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz), 8.77 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz), 9.59 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  449 [(M + H) $^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 451 [(M + H) $^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 1/2\text{HCl}$  として

計算値: C, 48.85; H, 3.78; N, 11.99; Cl, 11.38; S, 13.73.

分析値: C, 49.18; H, 3.80; N, 12.20; Cl, 11.05; S, 13.84.

#### 実施例 B-16

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ

## [3, 2-c] ピリジン-2-イル) メチル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、1-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.82-2.88 (4H, m), 2.91-2.99 (4H, m), 3.28-3.36 (2H, m), 3.47-3.55 (4H, m), 4.02 (2H, br s), 6.58 (1H, s), 7.71 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.81 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.23-7.28 (3H, m), 8.49 (1H, s), 9.42 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  462 [(M + H) $^+$ , C $^{135}$ ], 464 [(M + H) $^+$ , C $^{137}$ ].

## 実施例 B-17

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[*trans*-3-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) プロペノイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様の反応により、1-[*trans*-3-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) プロペノイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.95-3.10 (6H, m), 3.32-3.51 (3H, m), 3.60-3.80 (3H, m), 4.12 (2H, s), 6.75 (1H, d,  $J = 15.1$  Hz), 7.19 (1H, s), 7.50 (1H, d,  $J = 15.1$  Hz), 7.70 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 7.81 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.50 (1H, s), 9.53 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  502 [(M + H) $^+$ , C $^{135}$ ], 504 [(M + H) $^+$ , C $^{137}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 52.65; H, 4.79; Cl, 12.95; N, 7.67; S, 11.71.

分析値: C, 52.36; H, 4.88; Cl, 12.63; N, 8.01; S, 11.39.

## 実施例 B-18

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[3-(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロピオニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様の反応により、1-[3-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロピオニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.80-3.60 (16H, m), 4.12 (2H, br s), 7.11 (1H, br s), 7.74 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.20 (1H, s), 8.25-8.30 (2H, m), 8.53 (1H, s), 9.67 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  504 [(M + H) $^+$ , C1 $^{35}$ ], 506 [(M + H) $^+$ , C1 $^{37}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 1.2\text{HCl} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 50.46; H, 5.26; Cl, 13.65; N, 7.36.

分析値: C, 50.83; H, 5.26; Cl, 13.43; N, 6.97.

## 実施例 B-19

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[3-(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロピル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、1-[3-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロピル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.90-2.07 (2H, m), 2.72-2.80 (2H, m), 2.82-3.21 (8H, m), 3.35 (2H, br s), 3.51 (2H, d,  $J = 11.5$  Hz), 3.82 (2H, d,  $J = 11.5$  Hz), 4.06 (2H, s), 6.66 (1H, s), 7.74 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 7.85 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.25-8.39 (2H, m), 8.55 (1H, s), 9.50 (2H,

br s), 11.26 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  490 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 492 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> · 2HCl · 1.6H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 48.71; H, 5.65; Cl, 17.97; N, 7.10; S, 10.84.

分析値: C, 49.01; H, 5.77; Cl, 17.62; N, 6.96; S, 10.82.

#### 実施例 B-20

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[*N*[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) メチル] カルバモイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、1-[*N*[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) メチル] カルバモイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.78-2.86 (2H, br s), 2.88-2.94 (4H, m), 3.29-3.35 (2H, m), 3.37-3.42 (4H, m), 4.03 (2H, br s), 4.19 (2H, d, *J* = 5.4 Hz), 6.62 (1H, s), 7.25 (1H, t, *J* = 5.4 Hz), 7.72 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.82 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 8.16 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.22-8.26 (2H, m), 8.50 (1H, s), 9.27 (2H, br s).

元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · HCl · 1.3H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 48.90; H, 5.10; Cl, 12.55; N, 9.92.

分析値: C, 49.02; H, 5.20; Cl, 12.50; N, 9.76.

#### 実施例 B-21

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、1-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-

イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.99-3.05 (2H, m), 3.08 (4H, t,  $J = 4.6$  Hz), 3.35-3.40 (2H, m), 3.71 (4H, t,  $J = 4.6$  Hz), 4.11 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.71 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.22-8.28 (3H, m), 8.50 (1H, s), 9.38 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  476  $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$ , 478  $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 48.98; H, 4.86; Cl, 13.14; N, 7.79; S, 11.89.

分析値: C, 48.96; H, 4.67; Cl, 13.21; N, 7.74; S, 11.93.

## 実施例 B-22

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-エトキシカルボニル-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ [3,2- $c$ ] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン塩酸塩

実施例 B-1 と同様の反応により、1-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ [3,2- $c$ ] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-エトキシカルボニルピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.38-2.58 (1H, m), 2.65-2.72 (1H, m), 3.04 (2H, br s), 3.29-3.43 (3H, m), 3.70 (1H, br s), 4.01-4.30 (6H, m), 5.18 (1H, br s), 7.27 (1H, s), 7.73 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.26 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.59 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  548  $[(M + H)^+, \text{C1}^{35}]$ , 550  $[(M + H)^+, \text{C1}^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{ClO}_5\text{S}_2 \cdot 1.2 \text{HCl} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 49.83; H, 4.75; Cl, 12.94; N, 6.97; S, 10.64.

分析値: C, 49.62; H, 4.71; Cl, 13.30; N, 7.19; S, 10.56.

## 実施例 B-23

2-カルボキシ-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニル-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩 (95 mg) をテトラヒドロフラン (1 ml) に溶解させ、エタノール (2 ml)、1 規定水酸化ナトリウム (3 ml) を加えて30分間加熱還流した。反応液に4 規定塩酸 (2 ml) を加えて析出した沈殿物をろ取して標題化合物 (83 mg, 90%) を無色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.30-2.53 (1H, m), 2.58-2.69 (1H, m), 3.04 (2H, br s), 3.29-3.83 (4H, m), 4.07-4.32 (4H, m), 4.90-5.20 (1H, m), 7.03-7.30 (1H, m), 7.71 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 7.81 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.81 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.20-8.29 (2H, m), 8.52 (1H, s), 9.58 (2H, br s).

MS (FAB) *m/z* 520 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>], 522 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>13</sup>].

元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>ClO<sub>5</sub>S<sub>2</sub> · 1.2HCl · 0.8H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 47.78; H, 4.32; Cl, 13.49; N, 7.27; S, 11.09.

分析値: C, 47.41; H, 4.36; Cl, 13.81; N, 7.14; S, 11.01.

## 実施例 B-24

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(5-アミノヒドロキシイミノメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

メタノール (4 ml) に、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(5-シアノ-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン (41 mg) のジクロロメタン溶液 (ジクロロメタン 1 ml) を加え、塩酸ヒ



ドロキシルアミン (28 mg)、トリエチルアミン (0.55 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン ~ ジクロロメタン : メタノール = 100 : 3) により精製し、標題化合物 (14 mg, 32%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.74-2.79 (2H, m), 3.06 (4H, s), 3.35-3.38 (2H, m), 3.71 (4H, s), 4.07 (2H, s), 5.32 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.71 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.6$  Hz), 7.81 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.6$  Hz), 8.16 (1H, s), 8.23-8.25 (2H, m), 8.33 (1H, br s), 8.49 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  534  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 536  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

#### 実施例 B-25

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[*N*-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルバモイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様の反応により、1-[*N*-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) カルバモイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.83 (2H, br s), 2.99 (4H, br s), 3.30 (2H, br s), 3.54 (4H, br s), 4.00 (2H, s), 6.33 (1H, s), 7.70 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.22 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.50 (1H, s), 9.18 (2H, br s), 9.82 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  491  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 493  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{ClO}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 49.59; H, 4.65; Cl, 13.31; N, 10.51; S, 12.03.

分析値: C, 49.32; H, 4.63; Cl, 13.34; N, 10.81; S, 12.03.

## 実施例 B-26

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[*N*-メチル-*N*-(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-イル)カルバモイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様の反応により、1-[*N*-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-イル)-*N*-メチルカルバモイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  2.83 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 2.97 (4H, br s), 3.10 (3H, s), 3.28-3.41 (6H, m), 4.00 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.72 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.81 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.23-8.31 (2H, m), 8.50 (1H, s), 9.28 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  505 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 507 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>ClO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · 1.1HCl · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 49.85; H, 4.93; Cl, 13.43; N, 10.11; S, 11.57.

分析値: C, 49.55; H, 4.92; Cl, 13.23; N, 10.13; S, 11.83.

## 実施例 B-27

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(1-ピロリン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩 (400 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.16 ml)、2-メトキシピロリン (464 mg) を加えて室温で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さに1規定塩酸を加え析出した沈殿物をろ取し、標題化合物 (411 mg, 88%) を淡黄色泡状固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.07-2.18 (2H, m), 2.90-3.11 (8H, m), 3.62 (2H, t,  $J$  = 6.8 Hz), 3.72 (4H, br), 3.80 (2H, t,  $J$  = 5.9 Hz), 3.99 (2H, t,  $J$  = 5.9 Hz), 4.62 (1H, br s), 4.73 (1H, br s), 7.10 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, dd,  $J$  = 8.8, 2.0 Hz), 7.82 (1H, dd,  $J$  = 8.8, 2.0 Hz), 8.18 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 8.22-8.28 (2H, m), 8.51 (1H, s), 10.37 (1H, br s), 10.53 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  542 [(M + H) $^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 544 [(M + H) $^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 1.3\text{HCl} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 52.25; H, 4.91; Cl, 13.64; N, 9.37; S, 10.73.

分析値: C, 52.34; H, 5.03; Cl, 13.56; N, 9.36; S, 10.74.

#### 実施例 B-28

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、1-[(6-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.01 (2H, t,  $J$  = 5.9 Hz), 3.11 (4H, br), 3.44 (2H, br s), 3.74 (2H, br s), 4.32-4.46 (4H, m), 7.71 (1H, dd,  $J$  = 8.8, 2.0 Hz), 7.83 (1H, dd,  $J$  = 8.8 Hz, 2.0 Hz), 8.15 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 8.23 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 8.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  477 [(M + H) $^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 479 [(M + H) $^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 48.78; H, 4.37; Cl, 13.71; N, 10.84; S, 12.40.

分析値: C, 48.60; H, 4.50; Cl, 13.58; N, 10.62; S, 12.29.

#### 実施例 B-29

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-アミノヒドロキシイミノメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

と

1-[(6-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例 3 3、実施例 B-2 4 と同様の反応により、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-アミノヒドロキシイミノメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩を得たほか、1-[(6-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを得た。

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-アミノヒドロキシイミノメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.77 (2H, br s), 3.09 (4H, br), 3.48 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 3.73 (2H, br s), 4.30-4.50 (4H, m), 5.61 (1H, br s), 7.71 (1H, dd,  $J = 8.8$ , 2.0 Hz), 7.82 (1H, dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.0 Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.50 (1H, s), 8.53 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  535  $[(M + H)^+, C^{135}]$ , 537  $[(M + H)^+, C^{137}]$ .

1-[(6-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.75 (2H, br s), 3.09 (4H, br), 3.63 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz),

3.73 (2H, br s), 4.39 (2H, br s), 4.59 (2H, s), 6.17 (2H, s), 7.70 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J = 8.8$  Hz,  $2.0$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.21 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.50 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  520  $[(M + H)^+, C^{135}]$ , 522  $[(M + H)^+, C^{137}]$ .

元素分析:  $C_{22}H_{22}ClN_5O_4S_2 \cdot H_2O$ として

計算値: C, 49.11; H, 4.50; N, 13.02.

分析値: C, 48.98; H, 4.12; N, 12.83.

### 実施例 B-30

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[6-(1-ピロリン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン塩酸塩

実施例 B-27 と同様に、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.07-2.15 (2H, m), 2.94-3.16 (8H, m), 3.63 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 3.75 (2H, br s), 3.90 (2H, br s), 4.39 (2H, br s), 4.93 (2H, s), 7.70 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J = 8.8$  Hz,  $2.0$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.50 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  544  $[(M + H)^+, C^{135}]$ , 546  $[(M + H)^+, C^{137}]$ .

元素分析:  $C_{25}H_{26}ClN_5O_3S_2 \cdot 1.4HCl \cdot CH_3OH$ として

計算値: C, 49.79; H, 5.05; Cl, 13.57; N, 11.17; S, 10.23.

分析値: C, 49.44; H, 4.78; Cl, 13.63; N, 10.83; S, 10.15.

### 実施例 B-31

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

実施例 B-7 と同様の反応により、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩、ギ酸を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.74-2.88 (2H, m), 3.10 (4H, br), 3.31 (2H, s), 3.66-3.86 (4H, m), 4.64-4.73 (2H, m), 7.69 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.15-8.22 (2H, m), 8.24 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.50 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  505 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 507 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 51.95; H, 4.24; Cl, 6.97; N, 11.02; S, 12.61.

分析値: C, 52.18; H, 4.30; Cl, 6.69; N, 10.71; S, 12.21.

#### 実施例 B-32

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩 (400 mg) をジクロロメタン (10 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン (0.22 ml)、酢酸 (0.05 ml) を加え室温で 5 分間攪拌後、30% ホルムアルデヒド水溶液 (0.08 ml) とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (264 mg) を加えて室温で 10 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧下留去した。残さを飽和塩酸エタノール溶液 (1 ml) に溶解したのち反応液を減圧下濃縮し、得られた残さをヘキサンと酢酸エチルから結晶化させ、標題化合物 (298 mg, 71%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.89 (3H, s), 3.10 (6H, br), 3.32-3.81 (4H, m), 4.30-4.81 (4H, m), 7.71 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.20-8.28 (2H, m), 8.50 (1H, s), 11.28 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  491  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 493  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.6 \text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 49.09; H, 4.72; Cl, 13.17; N, 10.41; S, 11.91.

分析値: C, 48.88; H, 4.78; Cl, 13.26; N, 10.42; S, 12.03.

### 実施例 B-33

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジニウム ヨウ化物

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩 (200 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解させ、ヨウ化メチル (0.05 ml)、炭酸カリウム (79.0 mg) を加えて 80 °C で一晩攪拌させた。反応液を減圧濃縮したのち、残さに水を加えて析出した沈殿物をろ取した。これをジクロロメタンとメタノール 混合溶液 (1:1) に溶解させ、酢酸エチルを加え析出した沈殿物をろ取し、標題化合物 (144 mg, 56%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.05-3.23 (12H, m), 3.77 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 4.40 (2H, br s), 4.79 (2H, br s), 7.71 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.20-8.27 (2H, m), 8.52 (1H, s).

MS (FD)  $m/z$  505 ( $M^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ), 507 ( $M^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 1/2\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  として

計算値: C, 44.35; H, 4.47; N, 8.28.

分析値: C, 44.52; H, 4.23; N, 8.01.

## 実施例 B-34

2-[4-[6-(クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン *N*-オキシド

1-[6-(クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩 (400 mg) をアセトン (10 ml) に懸濁させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.38 ml)、30 % 過酸化水素水 (3.50 ml) を加えたのち室温で 8 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮したのち、残さを合成吸着剤クロマトグラフィー (ダイヤイオン® HP-20, 水 ~ 水 : アセトニトリル = 2 : 5) により精製して標題化合物 (84 mg, 39%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.83-2.90 (1H, m), 3.10 (5H, br), 3.20-3.47 (4H, m), 3.61-3.83 (3H, m), 4.28-4.50 (3H, m), 4.78-4.85 (1H, m), 7.69 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.82 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 8.14 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.19-8.27 (2H, m), 8.50 (1H, s).

MS (FD) *m/z* 506 (M<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>), 508 (M<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>).

## 実施例 B-35

2-カルバモイル-4-[6-(クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

ジクロロメタン (1 ml) に溶解させた 1-[6-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル]カルボニル]-2-カルバモイル-4-[6-(クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン (303 mg) をトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加えたのちに減圧濃縮し、析出した沈殿物をろ取してジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物 (263 mg, 83%) を得た。



$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.39-2.70 (2H, m), 2.92-3.06 (2H, m), 3.42-3.77 (4H, m), 4.25-4.50 (7/2H, m), 4.97 (1/2H, br s), 5.35-5.44 (1/2H, m), 6.14 (1/2H, br s), 7.30-7.39 (1H, m), 7.66-7.73 (2H, m), 7.77-7.82 (1H, m), 8.16 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.21-8.28 (2H, m), 8.49 (1H, s), 9.26 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  520  $[(M + H)^+, \text{C}1^{35}]$ , 522  $[(M + H)^+, \text{C}1^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}_2 \cdot \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 44.29; H, 3.73; Cl, 5.40; F, 9.55; N, 10.67; S, 9.77.

分析値: C, 44.59; H, 3.79; Cl, 5.26; F, 9.54; N, 10.28; S, 9.72.

### 実施例 B-36

2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4- $c$ ]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン塩酸塩

実施例 B-32 と同様に、2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4- $c$ ]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.37-2.70 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.00-3.78 (6H, m), 4.28-4.77 (7/2H, m), 4.97 (1/2H, br s), 5.40-5.50 (1/2H, m), 6.14 (1/2H, br s), 7.32-7.40 (1H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 7.77-7.83 (1H, m), 8.15 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.21-8.28 (2H, m), 8.49 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  534  $[(M + H)^+, \text{C}1^{35}]$ , 536  $[(M + H)^+, \text{C}1^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 44.88; H, 4.91; Cl, 11.52; N, 11.38; S, 10.42.

分析値: C, 44.83; H, 4.89; Cl, 11.65; N, 11.31; S, 10.46.

### 実施例 B-37

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[6-(2-ヒドロキシエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン塩酸塩

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩 (132 mg)、グリオキシル酸 水和物 (82 mg) を原料として、実施例B-32と同様の反応により得られた粗生成物をテトラヒドロフラン (50 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン (0.22 ml)、クロロギ酸エチル (0.03 ml) を氷冷下で加えて室温で 15 分攪拌後、水素化ホウ素ナトリウム (50 mg) と水 (10 ml) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、ジクロロメタンで希釈して飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン ~ ジクロロメタン : メタノール = 100 : 3) により精製し、飽和塩酸エタノール (1 ml) に溶解させたのちに減圧濃縮して酢酸エチル中粉碎洗浄し、標題化合物 (52 mg, 33%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.11 (4H, br s), 3.20-3.57 (6H, m), 3.69-3.87 (4H, m), 4.34-4.82 (4H, m), 5.38 (1H, br s), 7.71 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.0 Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.22 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.50 (1H, s), 10.48 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  521 [(M + H) $^+$ , C1 $^{35}$ ], 523 [(M + H) $^+$ , C1 $^{37}$ ].

実施例B-32と同様の反応により、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、実施例B-38、実施例B-39、実施例B-40の化合物を得た。

#### 実施例B-38

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[6-(ピリジン-2-イル)メチル-

4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン  
塩酸塩

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  3.07-3.17 (6H, m), 3.63 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 3.74 (2H, br s), 4.39 (2H, br s), 4.58 (2H, s), 4.61 (2H, s), 7.50-7.64 (1H, m), 7.67-7.73 (2H, m), 7.82 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 7.97 (1H, m), 8.15 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.50 (1H, s), 8.69 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  568 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 570 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · 2HCl · 0.8H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 49.48; H, 4.55; Cl, 16.23; N, 10.68; S, 9.78.

分析値: C, 49.72; H, 4.48; Cl, 16.31; N, 10.86; S, 9.53.

実施例 B-39

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[[6-(ピリジン-3-イル) メチル-  
4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン  
塩酸塩

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  3.03-3.27 (6H, m), 3.40-3.81 (4H, m), 3.74 (2H, br s), 4.40 (2H, br s), 4.50 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.70 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.22 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.50 (1H, s), 8.73 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.93 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  568 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 570 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · 2.9HCl · 4.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 42.96; H, 5.06; Cl, 18.32; N, 9.28.

分析値: C, 42.97; H, 4.84; Cl, 18.19; N, 9.23.

## 実施例 B-40

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[6-(ピリジン-4-イル)メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン塩酸塩

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.11 (4H, br s), 3.19 (2H, br s), 3.64 (2H, br s), 3.74 (2H, br s), 4.41 (2H, br s), 4.49 (2H, s), 4.80 (2H, s), 7.69 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.21 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.41 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz), 8.50 (1H, s), 9.04 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  568 [(M + H) $^+$ , C1 $^{35}$ ], 570 [(M + H) $^+$ , C1 $^{37}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 2.7 \text{HCl} \cdot 6.0 \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 41.86; H, 5.30; Cl, 16.93; N, 9.04; S, 8.28.

分析値: C, 42.05; H, 4.98; Cl, 16.92; N, 9.37; S, 8.61.

## 実施例 B-41

1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、1-[(6-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.04 (2H, br s), 3.23 (4H, br), 3.47 (2H, br s), 3.77 (2H, br s), 4.35-4.50 (2H, m), 7.33 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 7.43 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 9.57 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  453 [(M + H) $^+$ , C1 $^{35}$ ], 455 [(M + H) $^+$ , C1 $^{37}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 46.12; H, 4.60; Cl, 14.33; N, 11.32; S, 12.96.

分析値 : C, 46.42; H, 4.66; Cl, 14.38; N, 11.02; S, 13.02.

#### 実施例 B-42

1-[(*E*)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-32 と同様に、1-[(*E*)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.92 (3H, s), 3.01-3.32 (6H, br), 3.35-3.88 (4H, m), 4.29-4.84 (4H, m), 7.33 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.49 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.49 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.79 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 11.31 (1H, br s).

MS (FAB) *m/z* 467 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 469 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析 : C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · HCl · 0.2H<sub>2</sub>Oとして

計算値 : C, 47.37; H, 4.85; Cl, 13.98; N, 11.05; S, 12.65.

分析値 : C, 47.30; H, 4.92; Cl, 14.05; N, 11.03; S, 12.49.

#### 実施例 B-43

(3*S*)-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-イル)メチル]ピロリジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、(3*S*)-1-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-イル)メチル]-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]ピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

[α]<sub>D</sub> = -69.72° (25 °C, *c* = 1.00, CH<sub>3</sub>OH).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> at 100°C) δ 1.88-1.89 (1H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 3.02-3.07 (2H, m), 3.10-3.50 (6H, m), 4.02 (1H, s), 4.12 (2H, s), 4.45 (2H, s).

7.12 (1H, s), 7.65 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.91 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.14 (1H, s), 8.16 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.18 (1H, br s), 8.48 (1H, s), 9.65 (2H, br s).

MS (FD)  $m/z$  461 ( $M^+$ ,  $C1^{35}$ ), 463 ( $M^+$ ,  $C1^{37}$ ).

元素分析:  $C_{22}H_{24}ClN_3O_2S_2 \cdot 2 \cdot HCl \cdot H_2O$  として

計算値: C, 47.47; H, 5.09; Cl, 19.74; N, 7.55; S, 11.52.

分析値: C, 47.55; H, 5.13; Cl, 19.85; N, 7.45; S, 11.48.

#### 実施例 B-44

(3*S*)-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピロリジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、(3*S*)-1-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]ピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

$[\alpha]_D = -62.70^\circ$  (25 °C,  $c = 1.00$ ,  $CH_3OH$ )

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$  at 100°C)  $\delta$  1.82-1.90 (1H, m), 1.96-2.05 (1H, m), 3.05 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 3.42-3.57 (2H, m), 3.60-3.72 (2H, m), 3.84-3.90 (1H, m), 4.12 (2H, s), 4.45 (2H, s), 7.25 (1H, s), 7.64 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.6$  Hz), 7.90 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.6$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 8.08 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.12 (1H, s), 8.14 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.47 (1H, s), 9.55 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  476 [ $(M + H)^+$ ,  $C1^{35}$ ], 478 [ $(M + H)^+$ ,  $C1^{37}$ ].

元素分析:  $C_{22}H_{22}ClN_3O_3S_2 \cdot HCl$  として

計算値: C, 51.56; H, 4.52; Cl, 13.84; N, 8.20; S, 12.51.

分析値: C, 51.25; H, 4.61; Cl, 13.68; N, 7.98; S, 12.36.

#### 実施例 B-45

(3*S*)-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-[[ (4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) メチル] アミノ] ピロリジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、(3*S*)-3-[[ (5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル) メチル] アミノ]-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル] ピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

$[\alpha]_D = +34.82^\circ$  (25  $^\circ\text{C}$ ,  $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.98-2.20 (2H, m), 2.99-3.04 (2H, m), 3.19-3.26 (1H, m), 3.30-3.50 (3H, m), 3.61-3.72 (1H, m), 3.52-3.60 (1H, m), 4.13 (2H, s), 4.29 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.71 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.89 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.30 (1H, s), 8.57 (1H, s), 9.55 (2H, br s), 9.7-10.0 (1H, m).

MS (FD)  $m/z$  461 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ), 463 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 49.06; H, 4.94; Cl, 19.75; N, 7.80; S, 11.91.

分析値: C, 48.88; H, 4.97; Cl, 19.65; N, 7.67; S, 11.84.

#### 実施例 B-46

(3*S*)-3-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル)カルボニルアミノ]-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル] ピロリジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、(3*S*)-3-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-*c*] ピリジン-2-イル)カルボニルアミノ]-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル] ピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

$[\alpha]_D = +33.56^\circ$  (25  $^\circ\text{C}$ ,  $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.85-1.95 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 3.04 (2H, m), 3.24-3.40 (1H, m), 3.41-3.53 (3H, m), 4.04-4.24 (3H, m), 7.34 (1H, s), 7.67 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.17 (1H,

s), 8.22 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.27 (1H, d,  $J = 5.7$  Hz), 8.50 (1H, s), 9.59 (1H, br s), 9.71 (1H, br s).

MS (FD)  $m/z$  476  $[(M + H)^+, C^{135}]$ , 478  $[(M + H)^+, C^{137}]$ .

#### 実施例 B-47

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ホモピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様に、1-[(5-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ホモピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.83 (2H, br s), 3.04 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 3.30-3.59 (6H, m), 3.60-3.88 (4H, m), 4.14 (2H, s), 7.20 (1H, br s), 7.69 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.17-8.21 (2H, m), 8.50 (1H, s), 9.57 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  490  $[(M + H)^+, C^{135}]$ , 492  $[(M + H)^+, C^{137}]$ .

元素分析:  $C_{23}H_{25}ClN_3O_3S_2 \cdot 1.1HCl \cdot 0.2H_2O$  として

計算値: C, 51.66; H, 4.99; Cl, 13.92; N, 7.86.

分析値: C, 51.46; H, 4.61; Cl, 13.55; N, 8.05.

#### 実施例 B-48

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペリジン 塩酸塩

実施例 B-7、実施例 B-1 と同様の反応により、5-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-*c*]ピリジン-2-カルボン酸 (WO 94/21599)、4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]ピペリジン トリフルオロ酢酸塩を原料として、標題化合物を得た。



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.26-1.38 (2H, m), 1.58-1.65 (2H, m), 2.93-3.13 (4H, m), 3.29-3.40 (3H, m), 3.90-4.05 (2H, m), 4.11 (2H, s), 7.16 (1H, s), 7.68 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz), 7.92 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.13 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 8.23 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.71 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  490  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 492  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 2.4\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 43.67; H, 5.32; Cl, 19.05; N, 6.64.

分析値: C, 43.85; H, 5.10; Cl, 19.07; N, 6.63.

#### 実施例 B-49

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-アミノヒドロキシイミノメチルベンゾフラン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

実施例 B-24 と同様に、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-シアノベンゾフラン-2-イル) カルボニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.11 (4H, s), 3.83 (4H, br), 5.90 (2H, br s), 7.34 (1H, s), 7.64-7.75 (3H, m), 7.83 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.89 (1H, s), 8.17 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.26 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.51 (1H, s), 9.77 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  513  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 515  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 55.80; H, 4.18; Cl, 6.86; N, 10.70; S, 6.21.

分析値: C, 55.65; H, 4.25; Cl, 6.81; N, 10.70; S, 6.37.

#### 実施例 B-50

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(5-アミノヒドロキシミノメチルベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例B-24と同様に、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(5-シアノベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.11 (4H, s), 3.77 (4H, s), 5.87 (2H, br s), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.94 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.15 (1H, s), 8.17 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.50 (1H, s), 9.68 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  529 [(M + H) $^+$ , C1 $^{35}$ ], 531 [(M + H) $^+$ , C1 $^{37}$ ].

元素分析: C $_{24}$ H $_{21}$ N $_4$ C10S $_2$  · 0.3H $_2$ Oとして

計算値: C, 53.94; H, 4.07; N, 10.48.

分析値: C, 54.22; H, 4.17; N, 10.23.

#### 実施例B-51

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例B-1と同様に、1-[(2-*tert*-ブトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.89-3.29 (4H, m), 3.20-3.83 (8H, m), 4.25 (2H, s), 7.10-7.25 (3H, m), 7.71 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.15-8.25 (2H, m), 8.49 (1H, s), 9.54 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  470 [(M + H) $^+$ , C1 $^{35}$ ], 472 [(M + H) $^+$ , C1 $^{37}$ ].

元素分析: C $_{24}$ H $_{24}$ C1N $_3$ O $_3$ S · HCl · 2.0H $_2$ Oとして

計算値 : C, 53.14; H, 5.39; Cl, 13.07; N, 7.75; S, 5.91.

分析値 : C, 53.43; H, 5.43; Cl, 13.15; N, 8.07; S, 5.55.

#### 実施例 B-52

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-32 と同様の反応により、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.88 (3H, s), 2.90-3.80 (13H, m), 4.12-4.56 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.20 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.24-8.28 (2H, m), 8.49 (1H, s), 10.93 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  484 [(M + H) $^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 486 [(M + H) $^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

元素分析 :  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 2.3\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 : C, 53.44; H, 5.67; Cl, 12.62; N, 7.48; S, 5.71.

分析値 : C, 53.71; H, 5.81; Cl, 12.37; N, 7.26; S, 5.62.

#### 実施例 B-53

6-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル]-2, 2-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニウム ヨウ化物

実施例 B-33 と同様に、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.90-3.85 (18H, m), 4.61 (2H, s), 7.19 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.24 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.28 (1H, s), 7.72 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz),

7.81 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.20-8.31 (2H, m), 8.50 (1H, s).

元素分析:  $C_{26}H_{29}ClIN_3O_3S \cdot H_2O$ として

計算値: C, 48.49; H, 4.85; N, 6.53.

分析値: C, 48.66; H, 4.96; N, 6.39.

#### 実施例B-54

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例B-7と同様の反応により、1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン、リチウム 6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキシラートを原料として、標題化合物を褐色アモルファスとして得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  2.49 (3H, s), 2.78-2.83 (2H, m), 2.85-2.94 (2H, m), 3.15-3.28 (4H, br), 3.67 (2H, s), 3.82-3.95 (2H, br), 4.50-4.65 (2H, br), 6.96 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.32 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.67 (1H, s), 8.71 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  480 [(M + H) $^+$ ,  $Cl^{35}$ ], 482 [(M + H) $^+$ ,  $Cl^{37}$ ].

元素分析:  $C_{20}H_{22}ClN_5O_3S_2 \cdot HCl \cdot 0.5 H_2O$ として

計算値: C, 44.64; H, 4.76; Cl, 13.18; N, 13.02; S, 11.92.

分析値: C, 44.69; H, 4.72; Cl, 13.36; N, 12.76; S, 11.76.

実施例B-54と同様に実施例B-55～実施例B-60に示す化合物を合成した。

#### 実施例B-55

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-

[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.50-2.63 (3H, m), 2.65-2.74 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.00-3.14 (2H, m), 3.22-3.42 (2H, m), 3.63-3.78 (2H, m), 4.23-4.29 (1H, m), 4.35-4.47 (1H, m), 4.64-4.80 (1H, m), 4.97-5.02 (1/2H, m), 5.45-5.51 (1H, m), 6.13-6.17 (1/2H, m), 7.02 (1H, br), 7.32 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.77 (1H, br), 8.07-8.16 (1H, m), 12.41 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  537  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 539  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1.7\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 43.74; H, 4.90; Cl, 11.74; N, 13.91; S, 10.62.

分析値: C, 44.02; H, 5.07; Cl, 11.83; N, 13.59; S, 10.52.

#### 実施例 B-56

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.65 (3H, d,  $J = 4.5$  Hz), 2.85-3.22 (7H, m), 3.22-3.38 (2H, m), 3.66 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 3.55-3.68 (2H, m), 4.17-4.40 (3H, m), 4.55-4.68 (1H, m), 6.99 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.27-7.31 (2H, m), 7.48 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.09 (1H, br s), 10.60 (1H, br s), 12.41 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  536  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 538  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 1.3 \text{HCl} \cdot 0.6 \text{H}_2\text{O} \cdot 1.5 \text{EtOH}$  として

計算値: C, 47.07; H, 5.70; Cl, 12.29; N, 10.56; S, 9.67.

分析値: C, 46.68; H, 5.63; Cl, 12.16; N, 10.20; S, 10.06.

## 実施例 B-57

1-[(5-クロロベンゾ[b]フラン-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.91 (3H, s), 3.11 (2H, br), 3.25-3.90 (4H, m), 3.76 (2H, br), 5.35-4.80 (2H, br), 4.41 (2H, br), 7.46 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.73 (1H, s), 7.84 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.96 (1H, s), 11.48 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  481  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 483  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 1.1\text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 45.63; H, 4.35; Cl, 14.14; N, 10.64; S, 12.18.

分析値: C, 45.81; H, 4.29; Cl, 13.93; N, 10.44; S, 12.26.

## 実施例 B-58

1-[(6-クロロベンゾ[b]フラン-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.91 (3H, s), 3.00-3.55 (7H, m), 3.60-3.85 (3H, m), 4.42 (3H, br), 4.67 (1H, br), 7.46 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.73 (1H, s), 7.84 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.96 (1H, s), 11.48 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  481  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 483  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.17\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 46.15; H, 4.33; Cl, 13.62; N, 10.76; S, 12.32.

分析値: C, 46.45; H, 4.41; Cl, 13.61; N, 10.58; S, 12.02.

## 実施例 B-59

1-[(5-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.91 (3H, s), 2.98-3.90 (10H, m), 4.24-4.77 (4H, m), 7.60

(1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.05 (1H, s), 8.10-8.21 (2H, m), 11.72 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  497 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 499 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub> · HCl · 0.9 H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 43.70; H, 4.36; Cl, 12.90; N, 10.19; S, 17.50.

分析値: C, 43.82; H, 4.49; Cl, 13.27; N, 9.86; S, 17.32.

#### 実施例B-60

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  2.91 (3H, s), 3.02-3.25 (5H, m), 3.32-3.90 (6H, m), 4.33-4.55 (2H, m), 4.64-4.75 (1H, m), 7.55 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.09 (1H, s), 11.42 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  497 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 499 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub> · 1.1HCl · 1.4 H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 42.71; H, 4.46; Cl, 13.24; N, 9.96; S, 17.11.

分析値: C, 42.49; H, 4.51; Cl, 13.01; N, 9.76; S, 16.95.

#### 実施例B-61

2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-6-メチルチアゾロ[5,4-c]ピリジニウム ヨウ化物

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン を実施例B-33と同様に処理精製し、標題化合物を得た。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> 3016, 1631, 1450, 1432, 1344, 1328, 1276, 1267, 1162, 1135, 998, 727, 578.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  3.10-3.23 (4H, m), 3.85 (2H, br s), 4.29 (2H, br s), 4.48

(3H, s), 7.70 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.26 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.52 (1H, s), 8.71 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 8.98 (1H, d,  $J = 6.8, 2.0$  Hz), 9.92 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  487 ( $M^+$ ,  $C1^{35}$ ), 489 ( $M^+$ ,  $C1^{37}$ ).

#### 実施例 B-62

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[(*N*-メチル)カルバモイル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (616 mg)、4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[(*N*-メチル)カルバモイル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩 (1.12 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (36 mg)、塩酸 1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (579 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解させ、室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンを加え水で洗浄したのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ $\Phi$  3.0  $\times$  (1.5+8) cm, 酢酸エチル:メタノール = 100:4] により精製し、無色泡状物質を得た。このものを 1N HCl (20 ml) に溶解させたのち減圧下濃縮し、標題化合物 (845 mg) を淡黄色泡状物質として得た。

IR (KBr)  $cm^{-1}$  3380, 1668, 1623, 1542, 1415, 1342, 1330, 1159, 1135, 1078, 952, 941, 723, 578.

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.42-2.80 (5H, m), 2.90 (3H, s), 2.95-3.80 (6H, m), 4.23-4.50 (5/2H, m), 4.60-4.77 (1H, m), 4.98 (1/2H, br s), 5.45-5.55 (1H, m), 6.15 (1/2H, br s), 7.71 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.78-7.82 (1H, m), 8.07-8.13



(1H, m), 8.15 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.23 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.49 (1H, s), 11.70-12.00 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  548 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 550 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

実施例 B-62 と同様の方法により実施例 B-63 ~ 実施例 B-76 の化合物を得た。

#### 実施例 B-63

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[[ (モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン

原料: 6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-3-[[ (モルホリン-4-イル) カルボニル] メチル] ピペラジン 塩酸塩。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  2.35-2.83 (2H, m), 2.89 (3H, s), 2.95-3.88 (18H, m), 4.31-4.45 (3/2H, m), 4.67 (2H, d,  $J = 15.1$  Hz), 5.03 (0.5H, br s), 5.37 (0.5H, d,  $J = 13.7$  Hz), 5.79 (1/2H, br s), 7.70 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.23 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.50 (1H, s), 11.50-11.75 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  618 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 620 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> · 1.5HCl · 3H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 46.27; H, 5.48; Cl, 12.19; N, 9.63; S, 8.82.

分析値: C, 46.49; H, 5.20; Cl, 12.16; N, 9.67; S, 8.88.

#### 実施例 B-64

N-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] カル

ボニル] グリシン エチル エステル

原料：6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸  
リチウム塩、N-[[1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-3-イル]  
カルボニル] グリシン エチル エステル トリフルオロ酢酸塩.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.17-1.24 (3H, m), 2.38 (3H, s), 2.39-2.53 (1H, m),  
2.58-2.84 (5H, m), 3.20-3.29 (1H, m), 3.54-3.81 (4H, m), 3.90-4.00 (1H, m),  
4.06-4.17 (1H, m), 4.32 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz), 4.47 (1/2H, d,  $J = 13.7$  Hz),  
5.14 (1/2H, s), 5.66 (1/2H, d,  $J = 13.7$  Hz), 6.42 (1H, br s), 7.68 (1H, d,  
 $J = 8.3$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.12 (1H, dd,  $J = 8.8, 3.4$  Hz), 8.19  
(1H, s), 8.23 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.48 (1H, s), 8.52 (1/2H, t,  $J = 5.4$  Hz),  
8.61 (1/2H, t,  $J = 5.4$  Hz).

MS (FD)  $m/z$  619 ( $M^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ), 621 ( $M^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ).

元素分析： $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}_2 \cdot 0.2\text{HCl} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値：C, 51.54; H, 4.87; Cl, 6.76; N, 11.13; S, 10.19.

分析値：C, 51.31; H, 4.92; Cl, 6.74; N, 10.92; S, 10.01.

なお、本反応において、下記のエステル結合が加水分解された化合物も得られた。

N-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] カルボニル] グリシン

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.37 (3H, s), 2.59-2.83 (6H, m), 3.20-3.32 (1H, m),  
3.52-3.77 (4H, m), 3.82-3.95 (1H, m), 4.28-4.35 (1H, m), 4.45 (1/2H, d,  $J = 13.7$  Hz),  
5.13 (1/2H, br s), 5.63 (1/2H, d,  $J = 13.7$  Hz), 6.36 (1H, br s),  
7.69 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.12 (1H, dd,  $J = 8.8, 3.4$  Hz),  
8.20 (1H, s), 8.23 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.41 (1/2H, t,  $J = 5.4$  Hz),

8.45-8.50 (3/2H, m).

MS (FD)  $m/z$  592. [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 594 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 49.22; H, 4.63; Cl, 5.81; N, 11.48; S, 10.51.

分析値: C, 49.11; H, 4.78; Cl, 6.02; N, 11.41; S, 10.25.

#### 実施例B-65

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[N-(モルホリン-4-イル)カルバモイル]ピペラジン・塩酸塩

原料: 6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-[N-(モルホリン-4-イル)カルバモイル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> at 100 °C) δ 2.58-2.84 (8H, m), 2.89 (3H, s), 2.98-3.58 (3H, m), 3.40-3.80 (8H, m), 4.10-4.70 (4H, m), 7.65 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 7.79 (1H, dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz), 8.09 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.14 (1H, s), 8.18 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.42 (1H, s), 8.58 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  619 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 621 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> · 1.7 HCl · 1.7 H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 45.56; H, 5.11; Cl, 13.45; N, 10.57; S, 8.93.

分析値: C, 45.35; H, 5.34; Cl, 13.46; N, 12.01; S, 8.93.

#### 実施例B-66

N'-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル)カルボニル]ヒドラジノ酢酸 エチル エステル 塩酸塩

原料：6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸  
リチウム塩、*N*'-[[1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-3-  
イル] カルボニル] ヒドラジノ酢酸 エチル エステル 塩酸塩.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.18-1.28 (3H, m), 2.36 (3H, s), 2.65-2.85 (5H, m),  
3.23-3.28 (1H, m), 3.31 (2H, s), 3.44-3.75 (4H, m), 4.08-4.24 (3H, m), 4.38  
(1/2H, d, *J* = 13.7 Hz), 5.01 (1/2H, s), 5.22-5.31 (1H, m), 5.52 (1/2H, d,  
*J* = 13.7 Hz), 6.10 (1/2H, br s), 7.69 (1H, d, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.72-7.80  
(1H, m), 7.72-7.80 (3H, m), 8.47 (1H, s), 9.77-9.85 (1H, m).

MS (FAB) *m/z* 635 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 637 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析：C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> · 1.6 HCl · H<sub>2</sub>Oとして

計算値：C, 45.58; H, 4.90; Cl, 12.95; N, 11.81; S, 9.01.

分析値：C, 45.71; H, 5.09; Cl, 12.83; N, 11.46; S, 8.94.

#### 実施例 B-67

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒ  
ドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[[*N*'[(モルホリン-4-イ  
ル) カルボニル] メチル] カルバモイル] ピペラジン 塩酸塩

原料：6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸  
リチウム塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-3-[[*N*'[(モルホリン  
-4-イル) カルボニル] メチル] カルバモイル] ピペラジン 塩酸塩.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.35-2.82 (2H, m), 2.90 (3H, s), 2.95-3.30 (2H, m),  
3.32-3.86 (13H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.23-4.50 (2.5H, m), 4.59-4.70 (1H,  
m), 5.15 (0.5H, s), 5.50 (0.5H, d, *J* = 12.2 Hz), 6.30 (0.5H, s), 7.70 (1H,  
dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.80 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.12-8.38 (4H, m), 8.48 (1H,  
s), 11.45-11.75 (1H, m).

MS (FAB) *m/z* 661 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 663 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

元素分析:  $C_{29}H_{33}ClN_6O_6S_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 48.67; H, 5.07; Cl, 9.91; N, 11.74; S, 8.96.

分析値: C, 48.70; H, 5.03; Cl, 10.23; N, 11.55; S, 9.32.

#### 実施例B-68

4-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル)カルボニル]モルホリン 塩酸塩

原料: 6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩、4-[[1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-3-イル)カルボニル]モルホリン トリフルオロ酢酸塩.

IR (KBr)  $cm^{-1}$  3396, 2919, 2854, 1652, 1623, 1457, 1112, 954, 723, 578.

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.62-2.79 (1H, m), 2.85-3.92 (19H, m), 4.02-4.13 (1/2H, m), 4.30-4.49 (3/2H, m), 4.58-4.80 (1H, m), 5.24-5.46 (1H, m), 6.28-6.45 (1H, m), 7.71 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.12-8.28 (3H, m), 8.53 (1H, s), 11.30-11.80 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  604 [(M+H) $^+$ ,  $C1^{35}$ ], 606 [(M+H) $^+$ ,  $C1^{37}$ ].

#### 実施例B-69

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(エトキシカルボニル)-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

原料: 6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-[エトキシカルボニル]ピペラジン.

$^1H$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  1.25-1.35 (3H, m), 2.43-2.94 (9H, m), 3.31 (1/2H, dt,  $J =$

12.7, 3.4 Hz), 3.60-3.76 (2.5H, m), 3.83 (1/2H, d,  $J = 11.7$  Hz), 3.89 (1/2H, d,  $J = 11.7$  Hz), 4.19-4.30 (2H, m), 4.42-4.50 (1H, m), 4.55 (1/2H, 14.2 Hz), 5.76 (1/2H, 14.2 Hz), 7.57 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz), 7.89-7.94 (3H, m), 8.34 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  563 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 565 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 実施例 B-70

[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]酢酸 メチルエステル

原料: 6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-[メトキシカルボニルメチル]ピペラジン.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  2944, 2846, 2788, 1735, 1619, 1455, 1164.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.40-2.92 (10H, m), 3.04 (1H, dd,  $J = 16.1, 8.8$  Hz), 3.16-3.27 (1/2H, m), 3.42-3.55 (1/2H, m), 3.60-3.72 (5H, m), 3.83-3.97 (2H, m), 4.60 (1/2H, d,  $J = 13.2$  Hz), 5.21 (1/2H, br s), 5.70 (1/2H, d,  $J = 13.2$  Hz), 6.15 (1/2H, br s), 7.57 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.87-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  563 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 565 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 実施例 B-71

2-[[N-(*tert*-ブトキシ)アミノ]カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

原料: 6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸

リチウム塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-[(*N-tert*-ブトキシ)カルボニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  2979, 1675, 1465, 1199, 1184, 1166, 1135, 721.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.15-1.25 (9H, m), 2.36 (3H, s), 2.37-2.49 (1H, m), 2.67-2.84 (5H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.59-3.78 (3H, m), 4.13-4.25 (1H, m), 4.38 (1H, d,  $J = 13.2$  Hz), 5.01 (1/2H, br s), 5.52 (1/2H, d,  $J = 13.2$  Hz), 5.14 (1/2H, s), 6.21 (1/2H, br s), 7.69 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.76-7.74 (1H, m), 8.14 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.21 (1H, s), 8.24 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.47-8.53 (1H, m), 10.75-10.78 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  606  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}1^{35}]$ , 608  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}1^{37}]$ .

#### 実施例B-72

[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]アセトアミド 塩酸塩

原料: 6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-[カルバモイルメチル]ピペラジン 塩酸塩.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  1671, 1616, 1465, 1457, 1419, 1332, 1162, 1133, 1124, 1078, 956, 701, 578.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.30-2.80 (4H, m), 2.90 (3H, s), 2.93-3.25 (2H, m), 3.30-3.55 (1H, m), 3.62-3.88 (3H, m), 4.05-4.43 (2.5H, m), 4.60-4.71 (1H, m), 5.05 (0.5H, br s), 5.34 (0.5H, d,  $J = 13.2$  Hz), 5.69-5.84 (0.5H, m), 6.82 (0.5H, br s), 6.93 (0.5H, br s), 7.37-7.50 (1H, m), 7.70 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.10-8.29 (3H, m), 8.49 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  576  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}1^{35}]$ , 578  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}1^{37}]$ .

## 実施例 B-73

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[(*N*-イソプロピル)カルバモイル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

原料：6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-[(*N*-イソプロピル)カルバモイル]ピペラジン 塩酸塩

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  2967, 2933, 1666, 1625, 1542, 1463, 1344, 1332, 1159, 1135, 954, 725, 578.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.00-1.10 (6H, m), 2.50-2.80 (2H, m), 2.91 (3H, s), 2.93-3.50 (4H, m), 3.60-3.79 (2H, m), 3.82-3.95 (1H, m), 4.18-4.30 (1H, m), 4.32-4.50 (1.5H, m), 4.60-4.77 (1H, m), 4.97 (0.5H, s), 5.03 (0.5H, d,  $J = 13.2$  Hz), 5.90 (0.5H, s), 7.70 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.92-8.00 (1H, m), 8.22 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.18-8.28 (2H, m), 8.48 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  576 [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{13}^{35}$ ], 578 [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{13}^{37}$ ].

## 実施例 B-74

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[[ (ピペリジン-1-イル)カルボニル]メチル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

原料：6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-カルボン酸リチウム塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-[[ (ピペリジン-1-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン 塩酸塩

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  2931, 2854, 1623, 1455, 1334, 1159, 1135, 1124, 1078, 954, 700,



578.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.20-1.70 (8H, m), 2.35-2.82 (2H, m), 2.90 (3H, s), 2.95-3.88 (11H, m), 4.31-4.45 (1.5H, m), 4.62-4.76 (1H, m), 5.03 (0.5H, br s), 5.34 (0.5H, d,  $J = 13.2$  Hz), 5.70 (0.5H, br s), 7.70 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.22 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.50 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  616  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}1^{35}]$ , 618  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}1^{37}]$ .

## 実施例 B-75

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-[[*N*-(2-メトキシベンジル)] カルバモイル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

原料: 6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-3-[[*N*-(2-メトキシベンジル)] カルバモイル] ピペラジン 塩酸塩.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.42-3.54 (9H, m), 3.62-3.85 (5H, m), 4.12-4.50 (3.5H, m), 4.60-4.77 (1H, m), 5.09 (1/2H, br s), 5.43-5.52 (1/2H, m), 6.11-6.19 (1/2H, m), 6.85-7.00 (2H, m), 7.16-7.29 (2H, m), 7.72 (1H, d,  $J = 10.7$  Hz), 7.80-7.86 (1H, m), 8.16 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.22-8.28 (2H, m), 8.50 (1H, s), 8.65-8.72 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  654  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}1^{35}]$ , 656  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}1^{37}]$ .

## 実施例 B-76

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-[[*N*-(2-メトキシエチル)] カルバモイル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

原料：6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸  
リチウム塩、4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-[[*N*-(2-メトキシ  
イチル)]カルバモイル]ピペラジン。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  2931, 1544, 1463, 1423, 1344, 1332, 1157, 1133, 1078, 954, 943,  
723, 578.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.42-2.82 (2H, m), 2.92 (3H, s), 2.95-3.79 (13H, m),  
4.21-4.80 (3.5H, m), 5.02 (1/2H, br s), 5.47 (1/2H, d,  $J = 12.2$  Hz), 6.07 (1/2H,  
br s), 7.70 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.13 (1H,  
d,  $J = 8.8$  Hz), 8.17-8.32 (3H, m), 8.48 (1H, s), 11.09-11.40 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  592 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C1}^{35}$ ], 594 [(M+H) $^+$ ,  $\text{C1}^{37}$ ].

#### 実施例 B-77

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒ  
ドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]ピペラジン-2-カルボン酸

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-(エトキシカルボニル)-1-  
[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニ  
ル]ピペラジン (2.08 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、エタノー  
ル (20 ml) と 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.70 ml) を加え室温で1時間攪拌し  
た。反応液を減圧下濃縮したのち、残さに水 (20 ml) を加え析出した沈殿物をろ  
取し標題化合物 (1.39 g) を淡黄色泡状物質として得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  1731, 1625, 1461, 1346, 1332, 1315, 1159, 1135, 1078, 954, 943,  
723, 580.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.32-3.86 (11H, m), 4.27 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz), 4.35-4.48  
(3/2H, m), 4.59-4.78 (1H, m), 5.21 (1/2H, m), 5.38-5.52 (1/2H, m), 6.34-  
6.47 (1/2H, m), 7.71 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz),  
8.16 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.23 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.53 (1H,

s), 11.60-11.90 (1H, m).

元素分析:  $C_{23}H_{23}ClN_4O_5S_2 \cdot 1.3 HCl \cdot 1.5 H_2O$ として

計算値: C, 45.33; H, 4.51; Cl, 13.38; N, 9.19; S, 10.52.

分析値: C, 45.69; H, 4.55; Cl, 13.29; N, 9.21; S, 10.21.

#### 実施例 B-78

$N^2$ -[4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] カルボニル] ヒドラジノ酢酸

$N^2$ -[4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] カルボニル] ヒドラジノ酢酸 エチル エステル 塩酸塩を原料として、実施例 B-77 と同様に、標題化合物を得た。

MS (FAB)  $m/z$  607  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 609  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$  at 100 °C)  $\delta$  2.41 (3H, s), 2.65-3.30 (6H, m), 3.37-3.77 (8H, m), 4.16 (1H, d,  $J = 12.7$  Hz), 7.64 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz), 7.78 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.6$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.42 (1H, s).

元素分析:  $C_{25}H_{27}ClN_6O_6S_2 \cdot 2H_2O$ として

計算値: C, 46.69; H, 4.86; N, 13.07; S, 9.97.

分析値: C, 46.87; H, 4.86; N, 12.82; S, 9.62.

#### 実施例 B-79

4-[ (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[ (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[ $N$ -(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)] カルバモイル] ピペラジン

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-カルボン酸 (141 mg)、2-テトラヒドロピラニルオキシアミン (180 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (11 mg)、塩酸 1- (ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド (145 mg)、炭酸カリウム (129 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解させ、室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さにジクロロメタンを加え水で洗浄したのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Φ 0.7 × 25.0 cm、ジクロロメタン：メタノール = 100 : 3) により精製し、標題化合物 (308 mg) を無色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50-1.89 (6H, m), 2.45-2.55 (3H, m), 2.72-3.00 (6H, m), 3.57-3.97 (5H, m), 4.28 (0.5H, d, *J* = 12.2 Hz), 4.35 (0.5H, d, *J* = 12.2 Hz), 4.52-4.61 (0.5H, m), 4.92 (0.5H, s), 5.02 (0.5H, br s), 5.06-5.10 (0.5H, m), 5.55-5.65 (0.5H, m), 5.88 (0.5H, br s), 6.21 (0.5H, br s), 7.51-7.58 (1H, m), 7.77-7.93 (4H, m), 8.35 (1H, s), 9.61 (0.5H, br s), 10.10 (1H, br s).  
MS (FAB) *m/z* 634 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 636 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

#### 実施例 B-80

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-カルボヒドロキサム酸

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[[*N*-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)]カルバモイル]ピペラジン (297 mg) をメタノール (10 ml) に溶解させ、1N 塩酸 (10 ml) をくわえ室温で1 時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さを HP-20 (Φ 1.7 × 20.0 cm、アセトニトリル：水 = 1 : 5) に

より精製し、標題化合物 (65 mg) を淡黄色泡状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.32-2.73 (2H, m), 2.91 (3H, s), 2.97-3.30 (3H, m), 3.35-3.50 (1H, m), 3.63-3.76 (2H, m), 4.22-4.48 (2.5H, m), 4.61-4.75 (1H, m), 4.99 (0.5H, s), 5.47 (0.5H, d,  $J = 12.2$  Hz), 6.24 (0.5H, s), 7.70 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.75-7.85 (1H, m), 8.15 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.23 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.48 (1H, s), 10.26 (1H, br s), 10.97 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  550 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 552 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

#### 実施例 B-81

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[[N-(2-ヒドロキシベンジル)]カルバモイル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[[N-(2-メトキシベンジル)]カルバモイル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩 (195 mg) をジクロロメタン (10 ml) に溶解させ-78℃でトリブロモボラン-ジクロロメタン溶液 (1.0 M, 2.08 ml) を滴下した。反応液を室温に昇温させ一晩攪拌した。反応液にメタノール (2 ml)、炭酸ナトリウム (200 mg)、水 (3 ml) を加え有機層を抽出したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、析出した固体を1N 塩酸で洗浄しながらろ取し標題化合物 (50 mg, 24%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.36-2.87 (9H, m), 3.11-3.28 (1H, m), 3.59-3.80 (3H, m), 4.12-4.45 (3.5H, m), 4.48-4.57 (1/2H, m), 5.08 (1/2H, br s), 6.19 (1/2H, br s), 6.63-6.81 (2H, m), 6.98-7.15 (2H, m), 7.70 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz), 7.78-7.84 (1H, m), 8.13 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.20-8.28 (2H, m), 8.49 (1H, s), 8.50-8.62 (1H, m), 9.45 (1/2H, s), 9.50 (1/2H, s).

MS (FAB)  $m/z$  640 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 642 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

## 実施例 B-82

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[2,3-c]ピリジン 塩酸塩

6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[2,3-c]ピリジン (58.1 mg)のテトラヒドロフラン(3.2 ml)溶液に、-78℃にて、n-ブチルリチウム(1.59N ヘキサン溶液, 320  $\mu$ l)を加え、1時間攪拌後、0℃にて30分攪拌した。再び反応液を-78℃に冷却し、二酸化炭素ガスを1時間導入した。30分かけて室温まで昇温後濃縮し残渣を得た。この残渣のN,N-ジメチルホルムアミド(6.0 ml)溶液に、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン塩酸塩(177 mg, 510  $\mu$ mol)を溶解し、室温にて1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(98.0 mg, 511  $\mu$ mol)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(69.0 mg, 511  $\mu$ mol)を加え、0℃にてジソプロピルエチルアミン(185  $\mu$ l, 1.06 mmol)を加えた。室温にて終夜攪拌後、反応液に塩化メチレン(20 ml)及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 ml)を加え分液し、有機層を塩化メチレン(2 x 10 ml)で抽出した。有機層を合わせて水(50 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン：アセトン：メタノール=10：5：1)を用いて精製を二度行い、得られた白色固体を1N-塩酸エタノール溶液に溶解後、濃縮し、さらに水を加え濃縮し、白色固体として標題化合物(74.7 mg)を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3396, 2918, 2850, 2538, 1620, 1456, 1432, 1344, 1329, 1282, 1161, 955, 941, 729.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.68 (1H, br d,  $J=15.1$  Hz), 2.78-2.92 (1H, br), 2.85 (3H, s), 3.04 (4H, br s), 3.26 (1H, br s), 3.52 (1H, br s), 3.72 (4H, br s), 4.20 (1H, br d,  $J=15.1$  Hz), 4.43 (1H, br d,  $J=15.1$  Hz), 6.92 (1H, s), 7.71 (1H, dd,  $J=2.0$ , 8.8 Hz), 7.80 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.23 (1H, s), 8.25 (1H,

d, J= 8.8 Hz), 8.48 (1H, s), 11.64 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  474 [(M+H)<sup>+</sup>]

元素分析 : C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S · 1.1HCl · 1.7H<sub>2</sub>Oとして

計算値 : C, 50.72; H, 5.27; N, 7.71; Cl, 13.67; S, 5.89.

分析値 : C, 50.58; H, 5.39; N, 7.69; Cl, 13.94; S, 5.85.

### 実施例B-83

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン 塩酸塩

6-(*ε*-ブトキシカルボニル)-2-[[4-(クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン (1.28 g, 2.24 mmol)に、室温にて、飽和塩酸エタノール溶液(50 ml)を加え、20分攪拌後、反応液を濃縮し、白色固体として標題化合物(1.26 g)を得た。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3396, 2924, 2615, 2544, 1957, 1655, 1610, 1473, 1454, 1425, 1448, 1336, 1286, 1157, 941, 731, 580.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.02 (2H, br t, J= 5.3 Hz), 3.05 (2H, t, J= 6.4 Hz), 3.42-3.49 (2H, br m), 3.52 (2H, br t, J= 5.3 Hz), 3.75 (2H, br t, J= 5.3 Hz), 4.33 (2H, br t, J= 5.3 Hz), 7.56 (1H, br d, J= 8.3 Hz), 7.89 (1H, d, J= 8.3 Hz), 7.89 (1H, dd, J= 1.5, 8.8 Hz), 7.98 (1H, dd, J= 2.0, 8.8 Hz), 8.34 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.43 (1H, s), 8.44 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.67 (1H, br s), 9.87 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  471 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>].

元素分析 : C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S · 1.9HCl · 0.9H<sub>2</sub>Oとして

計算値 : C, 49.64; H, 4.84; N, 10.07; Cl, 18.48; S, 5.76.

分析値 : C, 49.64; H, 4.96; N, 10.01; Cl, 18.73; S, 5.93.

### 実施例B-84

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン 塩酸塩

2-[[4-(クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン (174 mg)の塩化メチレン(3.5 ml)溶液に、トリエチルアミン(95.6  $\mu$ l)、酢酸(58.9  $\mu$ l)、ホルムアルデヒド(37%水溶液, 42.0  $\mu$ l)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(110 mg)を室温にて加え、15分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 ml)及び塩化メチレン(10 ml)を加え分液し、水層を塩化メチレン(10 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール＝15：1)を用いて精製し、得られた白色固体を1N-塩酸エタノール溶液に溶解後、濃縮し、白色固体として表記化合物(170 mg)を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3359, 2918, 2544, 1655, 1641, 1475, 1431, 1342, 1331, 1284, 1155, 953, 941, 727, 579.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.04 (3H, d,  $J=3.9$  Hz), 3.17 (2H, br s), 3.26 (2H, br s), 3.38-3.65 (2H, m), 3.68 (2H, br s), 3.39 (2H, br s), 4.40-4.70 (2H, m), 4.57 (2H, br s), 7.57 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.84-7.92 (2H, m), 7.98 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.42 (1H, s), 8.43 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.67 (1H, s), 11.86 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  485  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$ .

#### 実施例B-85

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン 塩酸塩

1,5-ビス(*t*-ブトキシカルボニル)-2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン



ン (300 mg)に、室温にて、飽和塩酸エタノール溶液(25 ml)を加え、1時間攪拌後、反応液を濃縮し、さらに水を加え、減圧下濃縮した。この残渣に室温にて、飽和塩酸メタノール溶液(25 ml)を加え、1時間攪拌後、反応液を濃縮し、さらに水を加え、減圧下濃縮し、白色固体として表記化合物(200 mg)を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3290, 2918, 2762, 2559, 1614, 1483, 1454, 1381, 1340, 1323, 1244, 1155, 1147, 1136, 978, 955, 727, 575.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.77 (2H, br t,  $J=5.9$  Hz), 3.03 (4H, t,  $J=5.3$  Hz), 3.30 (2H, br t,  $J=5.9$  Hz), 3.73 (4H, br t,  $J=5.3$  Hz), 3.99 (2H, br s), 6.32 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.28 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.50 (1H, br s), 9.07 (2H, br), 11.38 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  459  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 1.1\text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 52.38; H, 4.94; N, 11.11; Cl, 14.76; S, 6.36.

分析値: C, 52.48; H, 4.92; N, 11.07; Cl, 14.48; S, 6.65.

#### 実施例B-86

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン 塩酸塩

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン塩酸塩(200 mg)を塩化メチレン(4.5 ml)に懸濁させ、トリエチルアミン(125  $\mu\text{l}$ )、酢酸(77.0  $\mu\text{l}$ )、ホルムアルデヒド(37%水溶液, 56.1  $\mu\text{l}$ )、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(139 mg)を室温にて加え、15分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液(20 ml)及び塩化メチレン(10 ml)を加え分液し、水層を塩化メチレン(2 x 10 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得

た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 25 g, 塩化メチレン：メタノール=10：1 → 7：1)を用いて精製し、得られた白色固体を1N-塩酸エタノール溶液に溶解後、濃縮し、さらに水を加え濃縮し、白色固体として標題化合物(133 mg)を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3213, 2918, 2650, 2530, 1604, 1585, 1508, 1491, 1456, 1342, 1331, 1157, 727, 579.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.72-2.86 (1H, m), 2.83 (3H, d,  $J=4.9$  Hz), 2.87-2.99 (1H, m), 3.03 (4H, br t,  $J=4.4$  Hz), 3.19-3.31 (1H, m), 3.46-3.64 (1H, m), 3.74 (4H, br t,  $J=4.4$  Hz), 3.97 (1H, dd,  $J=7.8, 14.2$  Hz), 4.20 (1H, br d,  $J=14.2$  Hz), 6.32 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.27 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.51 (1H, br s), 10.84 (1H, br s), 11.42 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  473  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{36}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 1.3\text{HCl} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 51.83; H, 5.24; N, 10.51; Cl, 15.30; S, 6.02.

分析値: C, 51.83; H, 5.37; N, 10.30; Cl, 15.35; S, 6.09.

#### 実施例B-87

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-5-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン 塩酸塩

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン塩酸塩 (149 mg)を塩化メチレン(3.0 ml)に懸濁させ、メタノール(0.60 ml)、トリエチルアミン(82.5  $\mu\text{l}$ )、酢酸(51.0  $\mu\text{l}$ , 891  $\mu\text{mol}$ )、アセトアルデヒド(19.5  $\mu\text{l}$ )、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(74.0 mg)を室温にて加え、15分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液(30 ml)及び塩化メチレン(15 ml)を加え分液し、水層を塩化

メチレン(2 x 10 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 30 g, 塩化メチレン:メタノール=10:1)を用いて精製し、得られた白色固体を 1N-塩酸エタノール溶液(10 ml)に溶解後、濃縮し、さらに水(30 ml)を加え濃縮し、白色固体として表記化合物(81.7 mg)を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3386, 3226, 2918, 2586, 1603, 1585, 1491, 1454, 1427, 1344, 1331, 1163, 1136, 1078, 933, 727, 579.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.26 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.72-2.82 (1H, m), 2.86-3.00 (1H, m), 3.02 (4H, br s), 3.12-3.64 (6H, m), 3.73 (4H, br s), 3.96 (1H, dd,  $J=7.8, 14.1$  Hz), 4.22 (1H, br d,  $J=14.1$  Hz), 6.31 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.71 (1H, br d,  $J=8.8$  Hz), 7.81 (1H, br d,  $J=8.8$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.23 (1H, br s), 8.26 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.50 (1H, br s), 10.39 (1H, br s), 11.40 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  486  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 1.2\text{HCl} \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 50.86; H, 5.73; N, 9.88; Cl, 13.76; S, 5.66.

分析値: C, 51.11; H, 5.71; N, 9.58; Cl, 13.60; S, 5.66.

#### 実施例 B-8

5-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-*c*]ピリジン

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-*c*]ピリジン塩酸塩 (780 mg)を塩化メチレン(15 ml)に懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15 ml)及びジ-*t*-ブチルジカルボナート(506 ml)を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液に水(30 ml)及び塩化メチレン(30 ml)を加え分液し、水層を塩化メチレン(2 x 20 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得た。

この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 75 g, 塩化メチレン : アセトン = 8 : 1 → 2 : 1)を用いて精製し、得られた白色固体を 1N-塩酸エタノール溶液に溶解後、濃縮し、さらに水を加え濃縮し、白色固体として表記化合物(641 mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46 (9H, s), 2.61 (2H, br s), 3.12 (4H, br t,  $J = 4.9$  Hz), 3.66 (2H, br s), 3.90 (4H, br t,  $J = 4.9$  Hz), 4.36 (2H, br s), 6.19 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.57 (1H, dd,  $J = 1.7, 9.0$  Hz), 7.76 (1H, br d,  $J = 8.8$  Hz), 7.86-7.97 (3H, m), 8.29 (1H, br s), 9.24 (1H, br s).

#### 実施例 B-89

5-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]ピリジン

5-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]ピリジン(33.0 mg)の *N,N*-ジメチルホルムアミド(15 ml)溶液に、0℃にて水素化ナトリウム(60% in oil, 3.5 mg)を加え 10 分間攪拌後、ヨウ化メチル(4.5 ml)を加え、0℃のまま 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(10 ml)、塩化メチレン(20 ml)、及び水(30 ml)を加え分液し、水層を塩化メチレン(10 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(塩化メチレン : アセトン = 9 : 1)を用いて精製し、無色透明カラメル状物質として表記化合物(32.3 mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46 (9H, s), 2.58 (2H, br s), 3.12 (4H, br t,  $J = 4.5$  Hz), 3.50 (3H, s), 3.68 (2H, br s), 3.84 (4H, br t,  $J = 4.5$  Hz), 4.32 (2H, br s), 6.02 (1H, s), 7.58 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.8$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J = 1.7, 8.5$  Hz), 7.88-7.97 (3H, m), 8.32 (1H, br s).

## 実施例 B-90

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン 塩酸塩

5-(t-ブトキシカルボニル)-2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(280 mg)に、室温にて、飽和塩酸エタノール溶液(25 ml)を加え、1時間攪拌後、反応液を濃縮し、さらに水(10 ml)を加え、減圧下濃縮し、白色固体として標題化合物(210 mg)を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3381, 2918, 2748, 1622, 1583, 1495, 1454, 1342, 1331, 1248, 1163, 1136, 953, 935, 879, 726, 579, 476.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.81 (2H, br t,  $J=5.6$  Hz), 3.05 (4H, br s), 3.35 (2H, br t,  $J=5.6$  Hz), 3.42 (3H, s), 3.69 (4H, br s), 3.97 (2H, br s), 6.18 (1H, s), 7.73 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.27 (1H, br s), 8.28 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.50 (1H, br s), 9.34 (1H, br d,  $J=27.4$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  473  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 1.4\text{HCl} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 50.63; H, 5.32; N, 10.27; Cl, 15.59; S, 5.88.

分析値: C, 50.71; H, 5.53; N, 10.14; Cl, 15.53; S, 5.90.

## 実施例 B-91

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-1,5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン 塩酸塩

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン塩酸塩 (170 mg)を塩化メチレン(10 ml)に懸濁させ、メタノール(10 ml)、トリエチルアミン(100  $\mu\text{l}$ )、

酢酸(62.0 ml), ホルムアルデヒド(37%水溶液, 46.5 ml)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(115 mg)を室温にて加え、30分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液(50 ml)及び塩化メチレン(30 ml)を加え分液し、水層を塩化メチレン(2 x 10 ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 30 g, 塩化メチレン:メタノール=10:1 → 7:1)を用いて精製し、得られた白色固体を1N-塩酸エタノール溶液に溶解後、濃縮し、さらに水を加え濃縮し、白色固体として表記化合物(162 mg)を得た。

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3396, 2924, 2663, 2586, 1622, 1581, 1456, 1342, 1329, 1248, 1163, 1136, 955, 937, 727, 579.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.77-3.00 (5H, m), 3.06 (4H, br s), 3.23-3.37 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.55-3.65 (1H, m), 3.69 (4H, br s), 3.90-4.03 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.19 (1H, br d,  $J=11.7$  Hz), 6.18 (1H, s), 7.74 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.27 (1H, br s), 8.28 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.51 (1H, br s), 11.00 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  487  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$ .

元素分析:  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 1.4\text{HCl} \cdot 1.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 51.18; H, 5.58; N, 9.95; Cl, 15.11; S, 5.69.

分析値: C, 51.09; H, 5.83; N, 9.78; Cl, 15.37; S, 5.79.

## 実施例 B-92

2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-トリメチルシリルエチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

3-(N-メチルカルバモイル)-1-[(6-トリメチルシリルエチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン (218 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶かし、6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (188 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (240 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (68 mg) を加え、室温で30時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、水で洗浄 (2回) し、次いで飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : 塩化メチレン = 3 : 97 → 5 : 95 → 7 : 93) で精製し、標題化合物 (90 mg) を得た。

MS (FAB)  $m/z$  616 (M+H)<sup>+</sup>.

## 実施例 B-93

4-[(6-エチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-トリメチルシリルエチニルベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン (90 mg) をテトラヒドロフラン (0.5 ml) とメタノール (0.5 ml) の混合溶媒に溶かし、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.3 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液で弱酸性にした後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で弱アルカリ性とした。塩化メチレンで抽出 (4回)

し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、分取用薄層クロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン = 1 : 9）で精製した。同様の反応、後処理を3回繰り返し、それらを合わせてSephadex LH-20（メタノールで溶出）で精製した。得られたアモルファスを塩化メチレンに溶かし、ヘキサンに滴下することで薄い灰色の固体として標題化合物（82 mg）を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.49 (3H, s), 2.80-2.90 (10H, m), 3.15-3.18 (1H, m), 3.22 (1H, s), 3.53-3.62 (1H, m), 3.67 (1H, s), 4.49 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 4.65, 5.74 (total 1H, each d,  $J = 13.7$  Hz), 5.26, 6.18 (total 1H, each s), 6.45, 6.49 (total 1H, each s), 7.54 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.80 (1H, s), 7.82 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.97 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  544 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 実施例B-94

1-[(6-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン (930 mg) を塩化メチレン (5 ml) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え、室温で30分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml) に溶かし、6-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩(695 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (506 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (119 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸



エチル = 1 : 1) で精製し、オレンジ色の泡状固体として標題化合物 (585 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 2.58-3.96 (19H, m), 4.60-6.02 (4H, m), 6.98 (1H, s), 7.27 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.64 (H, s), 10.39 (1H, s).

#### 実施例 B - 95

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチルスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン

1-[(6-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン (585 mg) を塩化メチレン (5 ml) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え、室温で 30 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩化メチレン (N,N-ジメチルホルムアミドを少量加えた) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。1 規定の塩酸エタノール溶液 (1 ml) を加え、再び溶媒を減圧下留去し、塩酸塩 (585 mg, N,N-ジメチルホルムアミドを 2 分子含む) を得た。このうち 100mg を塩化メチレン (3 ml) に加え、トリメチルアミン (0.5 ml)、メタンスルホニルクロリド (20 mg) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) で精製し、得られた固体を塩化メチレンに溶かし、エーテルを加えて結晶化した。白色固体として標題化合物 (34.2 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.33-3.57 (20H, m), 3.72-3.79 (2H, m), 4.38, 5.39 (total 1H, each d,  $J = 12.2, 13.7$  Hz), 4.55 (2H, s), 5.06, 5.82 (total 1H, each br s), 7.02 (1H, s), 7.30 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.76 (1H, s), 12.41 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  671 (M + H)<sup>+</sup>

# 実施例 B-96

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-カルボン酸 (530 mg)、4-[(5-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[(*N*-メチル)カルバモイル]ピペラジン 塩酸塩 (527 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (200 mg)、塩酸 1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (324 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.18 ml) を加え室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンを加え水、飽和食塩水で一回ずつ洗浄したのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール = 100:1) により精製し、淡黄色泡状物質 (577 mg) を得た。このものを塩化メチレン (3 ml) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (6 ml) を加えたのち減圧下濃縮し、析出した沈殿物をジエチルエーテルで洗浄しながらろ取して、標題化合物 (596 mg) 無色泡状固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.53-2.62 (3H, m), 2.63-2.74 (1H, m), 2.90-3.06 (2H, m), 3.12-3.22 (0.5H, m), 3.39-3.59 (1.5H, s), 3.68-3.77 (1H, m), 4.28 (1H, d, *J* = 11.7 Hz), 4.28-4.50 (1.5H, m), 4.97 (0.5H, br s), 5.44 (0.5H, d, *J* = 13.2 Hz), 6.13 (0.5H, br s), 7.72 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.80 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.07-8.18 (2H, m), 8.22-8.27 (2H, m), 8.50 (1H, s), 9.16-9.40 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  534 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 536 [(M + H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

## 実施例 B-97

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(6-メチルスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B-95 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.61-2.87 (1H, m), 2.88 (6H, br s), 2.89-3.24 (3H, m), 3.45-3.90 (4H, m), 4.43-4.60 (3H, m), 4.74, 5.21 (total 1H, each br s), 5.60-6.09 (total 1H, m), 6.30, 6.42 (total 1H, br s), 7.58 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.89-7.91 (3H, m), 8.35 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  612 ( $M + H$ ) $^+$ .

## 実施例 B-98

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-ジメチルアミノスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン

実施例 B-95 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.60-3.79 (25H, m), 4.38, 5.37 (total 1H, each d,  $J = 13.5$ , 14.5 Hz), 4.53 (2H, s), 5.04, 5.75 (total 1H, each br), 7.02 (1H, s), 7.30 (1H, dd,  $J = 8.8$ , 2.0 Hz), 7.47 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.76 (1H, s), 12.41 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  700 ( $M + H$ ) $^+$ .

## 実施例 B-99

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン 塩酸塩

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-

2-[[ (モルホリン-4-イル) ]カルボニル]メチル]ピペラジン (710 mg) のエタノール溶液 (50 ml) に、室温で飽和塩酸エタノール溶液 (20 ml) を加え、3時間攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮した後、ジエチルエーテル、エタノールを加え、結晶を析出させた。これをろ取した後、エタノールで洗浄し、減圧乾燥した。これを *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 (50 ml) とした後、室温で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (68.8 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (115.4 mg)、6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-*c*]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (189.0 mg)、および *N*-メチルモルホリン (140.5 mg) を加え、室温で19時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、蒸留水、酢酸エチルを加え水層を3回抽出し、合わせた有機層を蒸留水で4回洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : 酢酸エチル = 1 : 50) に付し、この精製物にジエチルエーテル、塩化メチレンを加えて結晶化を行い、これをろ取してジエチルエーテルにより洗浄した。これに1 規定塩酸-エタノール溶液 (0.5 ml)、蒸留水少量を加え、減圧下溶媒留去し、60 °C の加熱下で減圧乾燥することにより、標題化合物 (187 mg) を黄色非晶質固体として得た。

MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  607 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 609 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.66-2.89 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.03-3.29 (2H, m), 3.34-3.46 (1H, m), 3.52-3.92 (8H, m), 4.42-4.53 (1.5H, m), 4.73-4.81 (1H, m), 5.10-5.17 (0.5H, m), 5.39-5.47 (1H, m), 5.82-5.92 (0.5H, m), 7.12 (1H, br), 7.41 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz), 7.58 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.87 (1H, br), 12.57 (1H, s).

#### 実施例 B-100

2-(カルバモイルメチル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピ

## ペラジン 塩酸塩

実施例 B-98 と同様に合成した。

MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  537 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 539 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1.00-1.08 (1H, m), 2.65-2.68 (1H, m), 2.88-2.94 (2H, m), 3.00-3.12 (1H, m), 3.27-3.46 (3H, m), 3.62-3.73 (1H, m), 4.32-4.39 (1H, m), 5.04-5.37 (1H, m), 6.83-6.86 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.27-7.33 (1H, m), 7.46 (1H, d,  $J$  = 8.5 Hz), 7.76 (1H, s), 12.42 (1H, s).

## 実施例 B-101

1-[(5-クロロイソインドリン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-*c*]ピリジン-2-イル) カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-62 と同様に合成した。

MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  482 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 484 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.93 (3H, s), 3.08-3.19 (1H, m), 3.28-3.40 (8H, m), 3.40-3.53 (1H, br), 3.68-3.77 (2H, br), 4.28-4.46 (2H, m), 4.63-4.65 (4H, m), 7.33 (1H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.37 (1H, dd,  $J$  = 2.0, 8.3 Hz), 7.41 (1H, s).

## 実施例 B-102

1-[(5-エチルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン (300 mg) に飽和塩酸エタノール溶液 (8.0 ml) を加え、1時間攪拌後、反応混液を減圧下濃縮した。この残渣に *N,N*-ジメチルホルムアミド (8.0 ml) 及び塩化1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチルインドール-2-スルホニル (450 mg) を室温にて加えた後、ジイソプロピルエチルアミン (860  $\mu$ l) を0 °Cにて加えた。室温で1時間攪拌後反応混液を減圧

下濃縮し、残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：アセトン：メタノール = 30 : 10 : 1 → 10 : 10 : 1) を用いて精製し、無色カラメル状物質として、4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-1-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)カルボニル]ピペラジンを (123 mg) を得た。これをテトラヒドロフラン (3.0 ml) に溶解し、メタノール (3.0 ml) 及び水酸化カリウム (22.5 mg) を室温にて加えた。2時間攪拌後、反応混液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 ml) を加えた、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 ml) 及び塩化メチレン (10 ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (10 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン：アセトン：メタノール = 40 : 10 : 1) を用いて精製し、無色固体として標題化合物 (39.4 mg) を得た。さらに、これを塩化メチレン、メタノール、水に溶解し、減圧下濃縮、乾燥し、標題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.49 (3H, s), 2.81, (2H, t,  $J = 5.5$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J = 5.5$  Hz), 3.04 (1H, s), 3.22 (4H, br s), 3.68 (2H, s), 3.88 (2H, br s), 4.57 (2H, br s), 7.00 (1H, s), 7.37 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.5$  Hz), 7.86 (1H, s), 8.88 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  470 ( $M + H$ ) $^+$ .

### 実施例 B-103

2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

4-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン (410 mg) に室温にて飽和塩酸メタノール溶液 (20 ml) を加え、1時間攪拌後、反応混液を減

圧下濃縮した。この残渣に塩化メチレン (15 ml) 及び塩化1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-スルホニル (450 mg) を室温にて加えた後、ジイソプロピルエチルアミン (590  $\mu$ l) を室温にて加えた。12時間攪拌後、再びジイソプロピルエチルアミン (590  $\mu$ l) を室温にて加え、室温で4時間攪拌した。反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) 及び塩化メチレン (50 ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (2 x 20 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール = 20：1) を用いて精製し、無色透明ガラス状物質として標題化合物 (389 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.25 (9H, s), 2.50 (3H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 2.65-3.02 (8H, m), 3.05-3.30 (2H, m), 3.70 (2H, br s), 4.13 (1H, d,  $J$  = 13.4 Hz), 4.40 (1H, d,  $J$  = 13.4 Hz), 4.67 (1/2H, d,  $J$  = 13.4 Hz), 5.24 (1/2H, br s), 5.66 (1/2H, d,  $J$  = 14.0 Hz), 6.08 (1/2H, br s), 6.39 (1H, br s), 7.41 (2H, t,  $J$  = 7.7 Hz), 7.47-7.63 (3H, m), 7.71 (1H, s), 8.02 (2H, d,  $J$  = 7.8 Hz), 8.18 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz).

MS (FAB)  $m/z$  739 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### 実施例 B-104

4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(1-フェニルスルホニル5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)カルボニル]ピペラジン (350 mg) をテトラヒドロフラン (5.0 ml) に溶解し、メタノール (5.0 ml) 及び水酸化カリウム (102 mg) を室温にて加えた。4時間攪拌後、反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) 及び塩化メチレン (50 ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (50 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られ

た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=20:1) を二度用いて精製し、無色固体として標題化合物 (126 mg) を得た。さらに、これを塩化メチレン、メタノール、水に溶解し、減圧下濃縮、乾燥し、上記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.51 (3H, s), 2.75-3.30 (11H, m), 3.58-3.85 (3H, m), 4.50-4.70 (2H, m), 5.25 (1/2H, br s), 5.64 (1/2H, d,  $J = 11.5$  Hz), 6.10 (1/2H, br s), 6.53 (1/2H, br s), 7.10 (1H, s), 7.43 (2H, s), 7.85 (1H, s), 10.78 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  527 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### 実施例 B-105

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.92 (3H, s), 3.04-3.28 (6H, m), 3.35-3.90 (4H, m), 4.12-4.70 (4H, m), 7.69 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.21 (1H, s), 8.25 (1H, dd, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.50 (1H, s), 11.27 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  491 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 493 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

#### 実施例 B-106

4-[(5-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.43-2.81 (5H, m), 2.89-2.95 (4H, m), 3.22-3.80 (6H, m), 4.16-4.65 (2.5H, m), 5.01 (0.5H, s), 5.36-5.45 (0.5H, m), 6.06 (0.5H, br s),



7.00 (1H, s), 7.29 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.75 (1H, s),  
11.25-11.40 (1H, m), 12.43 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  537 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 539 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 実施例 B-107

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-  
[(5-イソプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-c]ピリジン-2-イル)カル  
ボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1.31-1.40 (6H, m), 2.38-2.75 (5H, m), 3.10-3.80 (8H, m),  
4.22-4.50 (2.5H, m), 4.97 (1/2H, br s), 5.35-5.49 (1/2H, m), 6.13 (1/4H, br  
s), 6.19 (1/4H, br s), 7.70 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz),  
8.09-8.28 (4H, m), 8.49 (1H, s), 10.80-11.34 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  576 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 578 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 実施例 B-108

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-  
イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  3.20 (4H, br s), 3.84 (2H, br s), 4.35 (2H, br s), 7.28  
(1H, dd,  $J = 8.8, 2.5$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J$   
 $= 2.0$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 9.44 (1H, s),  
12.41 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  462 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 464 [(M + H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 実施例 B-109

ヨウ化 2-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル]-6-メチルチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジニウム

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.14-3.28 (4H, m), 3.86 (2H, br s), 4.29 (2H, br s), 4.49 (3H, s), 7.04 (1H, s), 7.30 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.76 (1H, s), 8.72 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 9.00 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 9.94 (1H, s), 12.44 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  476, 478.

#### 実施例 B-110

1-[(6-*tert*-ブトキシカルボニル-7-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル) ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.38 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.42 (9H, s), 2.55-2.80 (5H, m), 3.31 (3H, s), 3.46-3.56 (1/2H, m), 3.61-3.72 (1H, m), 3.81-3.90 (1H, m), 4.18-4.29 (2H, m), 4.43-4.48 (1/2H, m), 4.91-5.05 (1H, m), 5.26-5.45 (1H, m), 6.15-6.25 (2H, m), 6.98-7.03 (1H, m), 7.26-7.33 (1H, m), 7.41-7.50 (1H, m), 7.73-7.80 (1H, m), 8.02-8.17 (1H, m), 12.40 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  637 [( $M+H$ ) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 639 [( $M+H$ ) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

#### 実施例 B-111

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(7-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

実施例 B-35 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.55 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 2.28-2.76 (5H, m), 2.88-3.10 (2H, m), 3.25-3.65 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.40-4.50 (1/2H, m), 4.83 (1H, br s), 4.92-5.02 (1/2H, m), 5.40-5.50 (1/2H, m), 6.13 (1/2H, s), 7.00 (1H, s), 7.30 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.76 (1H, s), 8.06-8.14 (1H, m), 8.93-9.62 (2H, m), 12.40 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  537  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{35}]$ , 539  $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 実施例 B-112

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -2-(N-メチルカルバモイル) ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-32 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.40-1.70 (3H, m), 2.40-2.80 (4H, m), 2.92 (3H, br s), 3.00-3.25 (2H, m), 3.40-3.80 (1H, m), 4.19-4.30 (1H, m), 4.39-4.50 (1/2H, m), 4.66-4.82 (1/2H, br s), 5.00 (1/2H, br s), 5.40-5.55 (1/2H, m), 5.73 (1/2H, br s), 6.17 (1/2H, br s), 7.00 (1H, s), 7.30 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.76 (1H, s), 8.05-8.20 (1H, m), 12.41 (1H, s).

MS (EI)  $m/z$  550 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ), 552 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ).

#### 実施例 B-113

2-[N-[(5-アセトキシ -4-オキソ-4H-ピラン-2-イル) メチル] カルバモイル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン -2-イル) カルボニル] ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$  at 100  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$  2.22 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.65-2.89 (8H, m), 3.64 (2H, s), 3.70 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 4.28 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 6.30 (1H,

s), 6.98 (1H, s), 7.26 (1H, dd,  $J = 9.2, 1.8$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 8.28 (1H, s), 8.51 (1H, s), 12.00 (1H, br s).  
MS (FAB)  $m/z$  689 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 691 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

#### 実施例 B-114

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[*N*[(5-ヒドロキシ-4-オキソ-4*H*-ピラン-2-イル) メチル] カルバモイル] -1-[(6-メチル -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン -2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-23 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> at 100 °C) δ 2.71-2.84 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00 (1H, dd,  $J = 12.2, 4.3$  Hz), 3.06-3.28 (4H, m), 3.54 (2H, br s), 3.74 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.09-4.28 (4H, m), 4.52 (2H, br s), 7.00 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 7.29 (1H, dd,  $J = 9.2, 1.8$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.91 (1H, s), 8.60 (1H, s), 12.14 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  647 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 649 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

#### 実施例 B-115

*N*[[4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] -1-[(6-メチル -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン -2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] アセチル] メタンスルホンアミド 塩酸塩

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.61-3.10 (8H, m), 3.15 (3H, s), 3.34-3.81 (4H, m), 3.90-4.48 (2.5H, m), 4.60-4.72 (1H, m), 5.10 (0.5H, br s), 5.29-5.39 (0.5H, m), 5.80-6.00 (0.5H, m), 7.02 (1H, s), 7.30 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.75 (1H, s), 11.45-11.70 (1H, m), 11.85-12.00 (1H, m), 12.46 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  615 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 617 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

#### 実施例 B-116

*N*-[[1-[(6-*tert*-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン -2-イル) カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-2-イル] アセチル] メタンスルホンアミド

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.40 (9H, s), 2.62-2.93 (6H, m), 3.09-3.20 (3H, m), 3.40-3.50 (0.5H, m), 3.60-3.78 (4.5H, m), 4.35-4.43 (0.5H, m), 4.61 (2H, s), 5.07-5.14 (0.5H, m), 5.30-5.40 (0.5H, m), 5.90-6.00 (0.5H, m), 7.03 (1H, s), 7.29 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.45 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.74 (1H, s), 11.84 (1H, br s), 12.39 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  701 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 703 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

#### 実施例 B-117

*N*-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン -2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] アセチル] メタンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 B-35 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.64-3.04 (6H, m), 3.15 (3H, d, *J* = 7.1 Hz), 3.41-3.53 (2H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 4.35-4.43 (0.5H, m), 4.44 (2H, s), 5.06-5.12 (0.5H, m), 5.25-5.35 (0.5H, m), 5.86 (0.5H, br s), 7.02 (1H, s), 7.29 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.46 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.75 (1H, s), 9.25 (2H, br s), 11.86 (1H, br s), 12.42 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  601 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 603 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

#### 実施例 B-118

*N*-[[1-[[6-(1-アセトキシエトキシ) カルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ

[5, 4-c] ピリジン -2-イル) カルボニル] - 4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル] ピペラジン-2-イル] アセチル] メタンスルホンアミド

*N*-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c]ピリジン -2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]アセチル]メタンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩 (97 mg) をエタノール (2 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.63 ml), 1-アセトキシエチル *p*-ニトロフェニル カルボナート (110 mg) を加え室温で4 時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンを加え水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 50 : 1)により精製し、 標題化合物 (50 mg) を無色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.42 (3H, br s), 2.01 (3H, br s), 2.60-2.90 (6H, m), 3.07-3.16 (3H, m), 3.64-3.80 (4H, m), 4.09-4.12 (0.5H, m), 4.35-4.41 (0.5H, m), 4.63-4.77 (2.5H, m), 5.05-5.11 (0.5H, m), 5.32-5.39 (0.5H, m), 5.89-5.96 (0.5H, m), 6.62-6.70 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.29 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.75 (1H, s), 11.88 (1H, br s), 12.44 (1H, br s).

MS (FAB) *m/z* 731 [(*M* + *H*)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 733 [(*M* + *H*)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

#### 実施例 B - 1 1 9

4-[(6-クロロベンゾ [*b*] チエン-2-イル) スルホニル] -2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン -2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B - 6 2 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.62 (3H, s), 2.66-4.49 (13.5H, m), 4.60-4.76 (1H, m), 5.05 (1/2H, br s), 5.50-5.62 (1/2H, m), 6.15-6.27 (1/2H, m), 7.57 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.07 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.08 (1H, s), 8.17 (1/2H, br s), 8.23 (1/2H, br s), 8.37 (1H, s).

MS (FAB) *m/z* 554 [(*M* + *H*)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 556 [(*M* + *H*)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

## 実施例 B-120

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.27 (4H, br s), 3.90-4.03 (2H, m), 4.61-4.73 (2H, m), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.79 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.85-8.01 (4H, m), 8.34 (1H, s), 8.59 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 9.35 (1H, d,  $J = 1.0$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  473  $[(M+H)^+, \text{C}^{135}]$ , 475  $[(M+H)^+, \text{C}^{137}]$ .

## 実施例 B-121

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン -1-イル] カルボニル] チアゾロ [4, 5-c] ピリジン *N*-オキシド

実施例 B-34 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.15 (4H, br s), 3.80 (2H, br s), 4.32 (2H, br s), 7.70 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.22 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.30 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.32 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.51 (1H, s), 9.03 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  489  $[(M+H)^+, \text{C}^{135}]$ , 491  $[(M+H)^+, \text{C}^{137}]$ .

## 実施例 B-122

ヨウ化 2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン -1-イル] カルボニル]-5-メチルチアゾロ [4, 5-c] ピリジニウム

実施例 B-33 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.10-3.25 (4H, m), 3.85 (2H, br s), 4.29 (2H, br s), 4.47

(3H, s), 7.71 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.23 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.53 (1H, s), 8.86 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 8.90 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 10.03 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  487, 489.

#### 実施例 B-123

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(チアゾロ[4,5-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  at 100 °C)  $\delta$  2.61 (3H, d,  $J = 4.9$  Hz), 2.75-2.88 (1H, m), 2.98 (1H, dd,  $J = 12.7, 4.9$  Hz), 3.20-3.80 (1H, m), 4.29 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 4.90-5.48 (1H, m), 7.61 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.79 (1H, br s), 7.81 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.04-8.10 (2H, m), 8.12 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.44 (1H, d,  $J = 1.0$  Hz), 8.56 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 9.28 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  530 [(M+H) $^+$ , C $^{135}$ ], 532 [(M+H) $^+$ , C $^{137}$ ].

#### 実施例 B-124

ヨウ化 2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]-5-メチルチアゾロ[4,5-*c*]ピリジニウム  
実施例 B-33 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  at 100 °C)  $\delta$  2.62 (3H, d,  $J = 4.4$  Hz), 2.77-2.87 (1H, m), 2.94-3.03 (1H, m), 3.10-3.90 (2H, m), 4.31 (1H, d,  $J = 12.7$  Hz), 4.50 (3H, s), 4.85-5.85 (2H, m), 7.64 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.80 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.82-7.90 (1H, m), 8.10 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.45 (1H, s), 8.86 (2H, d,  $J = 1.5$  Hz), 9.93



(1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  544 ( $M^+$ ,  $C1^{35}$ ), 546 ( $M^+$ ,  $C1^{37}$ ).

#### 実施例 B-125

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-c] ピリジン -2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

参考例 404 で用いた水素化ホウ素ナトリウム還元と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.41-2.80 (5H, m), 3.12-3.78 (7H, m), 4.15-4.60 (2.5H, m), 4.97 (0.5H, br s), 5.35-5.48 (0.5H, m), 6.03 (0.5H, br s), 7.70 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.06-8.20 (2H, m), 8.22 (1H, s), 8.24 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.48 (1H, s), 11.20-11.63 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  548 [ $(M+H)^+$ ,  $C1^{35}$ ], 550 [ $(M+H)^+$ ,  $C1^{37}$ ].

#### 実施例 B-126

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1-[(6-エチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-c] ピリジン -2-イル) カルボニル]-2-(N-メチルカルバモイル) ピペラジン 塩酸塩

参考例 404 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.28-1.40 (3H, m), 2.40-2.79 (5H, m), 3.10-3.83 (10H, m), 4.15-4.60 (2.5H, m), 4.97 (0.5H, br s), 5.35-5.45 (0.5H, m), 6.05-6.12 (0.5H, m), 7.70 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.05-8.17 (2H, m), 8.22 (1H, s), 8.24 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.49 (1H, s), 11.01-11.20 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  562 [ $(M+H)^+$ ,  $C1^{35}$ ], 564 [ $(M+H)^+$ ,  $C1^{37}$ ].

## 実施例 B-127

[2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c]ピリジン-6-イル]酢酸 *tert*-ブチルエステル

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩 (240 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.28 ml) を加えたのち、ブromo酢酸 *tert*-ブチルエステル (0.14 ml) を加え室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え水で洗浄したのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Φ 3.0 × 12.0 cm、ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 2) により精製し、標題化合物 (207 mg) を無色泡状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (9H, s), 2.86-2.92 (2H, m), 3.00 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz) 3.18 (4H, br s), 3.35 (2H, s), 3.87 (2H, br s), 3.90 (2H, s), 4.55 (2H, br s), 7.57 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.0 Hz), 7.87-7.93 (3H, m), 8.31 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  591 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 593 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

## 実施例 B-128

[2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c]ピリジン-6-イル]酢酸 エチルエステル

実施例 B-127 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.85-2.95 (2H, m), 2.97-3.07 (2H, m), 3.18 (4H, br s), 3.46 (2H, s), 3.87 (2H, br s), 3.92 (2H, s), 4.20 (2H,

q,  $J = 7.3$  Hz), 4.55 (2H, br s), 7.57 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.82-7.95 (3H, m), 8.31 (1H, s)

MS (FAB)  $m/z$  477  $[(M + H)^+, C1^{35}]$ , 479  $[(M + H)^+, C1^{37}]$ .

#### 実施例 B-129

[2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c]ピリジン-6-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

[2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c]ピリジン-6-イル]酢酸 *tert*-ブチルエステル (200 mg) を塩化メチレン (1 ml) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え、室温で2時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さにジエチルエーテルをくわえ、析出した沈殿をろ取り標題化合物 (193 mg) を無色泡状物質として得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.96 (2H, br s), 3.08 (4H, br s), 3.27-3.96 (6H, m), 4.37 (4H, br s), 7.70 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.20-8.28 (3H, m), 8.50 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  535  $[(M + H)^+, C1^{35}]$ , 537  $[(M + H)^+, C1^{37}]$ .

#### 実施例 B-130

*N*-[[2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c]ピリジン-6-イル]アセチル]メタンスルホンアミド 塩酸塩

[2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c]ピリジン-6-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩 (110 mg) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させ、カルボニ

ルジイミダゾール (60 mg) を加え1時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却させたのちメタンスルホンアミド (34 mg) 、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン (0.05 ml) を加え、30分攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンを加え、水、0.2規定塩酸、飽和食塩水でそれぞれ1回づつ洗浄した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール = 100 : 4) により精製し、無色泡状物質を得た。このものを1規定塩酸-エタノール溶液 (1 ml) に懸濁させたのち減圧下濃縮し、水で共沸させたのち標題化合物 (44 mg) を淡黄色泡状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.00 (2H, br s), 3.11 (4H, br s), 3.28 (3H, s), 3.32-4.06 (6H, m), 4.40 (4H, br s), 7.70 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.22 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.50 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  612  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 614  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 実施例B-131

[4-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル]酢酸 エチルエステル 塩酸塩

実施例B-62と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  at 100 °C)  $\delta$  1.26 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.80-3.35 (13H, m), 3.44-3.89 (11H, m), 4.20 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.52 (2H, br s), 7.67 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.7$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 8.8, 1.7$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.16 (1H, s), 8.19 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.47 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  689  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 691  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

## 実施例B-132

[4-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン-1-イル]酢酸 塩酸塩

実施例B-23と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> at 100 °C) δ 2.84-2.93 (5H, m), 3.10-3.34 (7H, m), 3.45-3.61 (2H, m), 3.70-4.70 (12H, m), 7.67 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.81 (1H, d, *J* = 8.8, 1.7 Hz), 8.11 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.17 (1H, s), 8.20 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.48 (1H, s).

MS (FAB) *m/z* 661 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>], 663 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>37</sup>].

## 実施例B-133

*N*-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]カルボニル]メタンスルホンアミド 塩酸塩

2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [4,5-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン (300 mg) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解させ、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドの0.5モルトルエン溶液 (1.12 ml) を加え氷冷下で10分間攪拌させた。反応液に塩化メタンスルホニル (0.04 ml) を加え室温まで昇温させ、1時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンを加え、水で1回、飽和食塩水で1回洗浄した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール = 100:0 ~ 100:3) により精製し、無色泡状物質を得た。このものを1N塩酸 (1 ml) に懸濁させたのち減圧下濃縮し、標題化合物 (96 mg) を淡黄色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.73-2.84 (1H, m), 2.90 (6H, s), 3.09-3.77 (8H, m), 3.99-4.27 (1H, m), 4.39-4.51 (1H, m), 4.69-4.79 (1H, m), 4.99 (1H, s), 7.64-7.73 (2H, m), 8.06-8.10 (1H, m), 8.12-8.19 (1H, m), 8.44 (1H, s), 11.41 (1H, br s), 11.52 (1H, s).

MS (FAB) *m/z* 612 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 614 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

#### 実施例 B-134

5-[2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]エチル]テトラゾール トリフルオロ酢酸塩

6-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-*c*]ピリジン-2-カルボン酸のリチウム塩 (329 mg)、5-[2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-2-イル]エチル]テトラゾール トリフルオロ酢酸塩 (295 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (9 mg)、塩酸 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (114 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解させ、室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンを加え水、飽和食塩水で一回ずつ洗浄したのち有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール = 25:2) により精製し、淡黄色泡状物質 (48 mg) を得た。このものを塩化メチレン (1 ml) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (1 ml) を加えたのち減圧下濃縮し、析出した沈殿物をジエチルエーテルで洗浄しながらろ取して、標題化合物 (48 mg) 無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.12-1.40 (2H, m), 1.95-3.00 (7H, m), 3.42-3.47 (1H, m), 3.60-3.88 (2.5H, m), 4.10-4.15 (0.5H, br s), 4.38-4.45 (2H, m), 4.67-4.80 (1H, m), 5.25-5.31 (0.5H, m), 5.58-5.65 (0.5H, m), 7.70 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.82 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.14 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.18-8.26 (2H, m), 8.46-8.50

(1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  573 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 575 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 実施例 B-135

5-[2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン -2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] エチル] テトラゾール

実施例 B-32 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.08-1.40 (2H, m), 1.90-3.84 (15.5H, m), 4.10 (0.5H, br s), 4.32-4.43 (0.5H, m), 4.72-4.80 (0.5H, m), 5.35-5.43 (0.5H, m), 5.69-5.80 (0.5H, m), 7.68 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), .

MS (FAB)  $m/z$  587 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 589 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 実施例 B-136

5-[[[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン -2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] カルボニル] アミノ] メチル] テトラゾール トリフルオロ酢酸塩

実施例 B-134 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.63-2.78 (1H, m), 2.85-2.93 (1H, m), 2.99-3.05 (1H, m), 3.28-3.79 (6H, m), 4.27-4.34 (1H, m), 4.40-4.70 (3.5H, m), 5.13-5.16 (0.5H, m), 5.48-5.56 (0.5H, m), 6.10-6.13 (0.5H, m), 7.70 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.79 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.08-8.26 (3H, m), 8.48 (1H, s), 8.89-9.00 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  602 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>135</sup>], 604 [(M+H)<sup>+</sup>, C<sup>137</sup>].

#### 実施例 B-137

5-[[[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テ

ラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン -2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] カ  
ルボニル] アミノ] メチル] テトラゾール

実施例 B-32 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.36 (3H, s), 3.59 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 3.65-3.75 (1H, m), 4.16-4.56 (4.5H, m), 5.06 (0.5H, br s), 5.48-5.57 (0.5H, m), 6.20 (0.5H, br s), 7.67 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.05-8.35 (4H, m), 8.49 (1H, s).

#### 実施例 B-138

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチ  
アゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] メチル]-4, 5-  
ジヒドロ-5-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾール トリフルオロ酢酸塩

実施例 B-134 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.38-2.69 (2H, m), 2.92-3.11 (3H, m), 3.18-3.34 (1H, m), 3.40-3.88 (5H, m), 4.39-4.47 (2.5H, m), 4.99 (0.5H, br s), 5.38-5.44 (0.5H, m), 5.72-5.88 (0.5H, br s), 7.70 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.22 (1H, s), 8.24 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.50 (1H, s), 9.23 (2H, br s), 12.03 (0.5H, s), 12.08 (0.5H, s).

MS (FAB)  $m/z$  575 [(M+H) $^+$ , C1 $^{35}$ ], 577 [(M+H) $^+$ , C1 $^{37}$ ].

#### 実施例 B-139

2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テト  
ラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン -2-イル) カルボニル] ピペラジン-2-イル] メ  
チル]-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾール

実施例 B-32 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.35 (3H, s), 2.37-2.82 (6H, m), 2.97-3.36 (2.5H, m),



3.45-3.88 (4.5H, m), 4.40-4.46 (0.5H, m), 4.98 (0.5H, br s), 5.45-5.55 (0.5H, br s), 5.93 (0.5H, br s), 7.70 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.81 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.22 (1H, s), 8.24 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.50 (1H, s), 11.91-12.10 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  589  $[(M+H)^+, Cl^{35}]$ , 591  $[(M+H)^+, Cl^{37}]$ .

#### 実施例B-140

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例B-1と同様の方法により合成した。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.33-3.85 (19H, m), 4.35-4.50 (2.5H, m), 5.01-5.08 (0.5H, m), 5.27-5.37 (0.5H, m), 5.68-5.78 (0.5H, m), 7.03 (1H, s), 7.32 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.77 (1H, s), 9.54 (2H, br s), 12.45 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  593  $[(M+H)^+, Cl^{35}]$ , 595  $[(M+H)^+, Cl^{37}]$ .

#### 実施例B-141

1-[[[6-(1-アセトキシエトキシ)カルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩 (200 mg)をエタノール (6 ml)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (83  $\mu$ l)および 1-アセトキシエチル *p*-ニトロフェニル カルボナート (128 mg)を加えたのち、室温で5時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、塩化メチレンおよび炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。油層を無水硫酸ナトリウム

で乾燥し、濾液を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（1-2% メタノール-塩化メチレン）で精製した。酢酸エチルに溶解させ、ジエチルエーテルで結晶化し、無色粉末として標題化合物（100 mg）を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.43 (3H, br s), 2.00-2.03 (3H, m), 2.30-3.80 (19H, m), 4.35-4.45 (0.5H, m), 4.61-4.77 (2H, m), 5.01-5.08 (0.5H, m), 5.27-5.37 (0.5H, m), 5.71-5.82 (0.5H, m), 6.65-6.68 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.30 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.75 (1H, s), 12.40 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  723  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 725  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 実施例 B-142

1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.41 (9H, s), 2.43-2.85 (5H, m), 3.15-3.75 (6H, m), 4.20-4.27 (1H, m), 4.40-4.48 (0.5H, m), 4.60-4.67 (2H, m), 5.01 (0.5H, s), 5.52-5.57 (0.5H, m), 6.19 (0.5H, br s), 6.99-7.01 (1H, m), 7.30 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.44-7.48 (1H, m), 7.76 (1H, s), 8.04-8.12 (1H, m), 12.39 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  623  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 625  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 実施例 B-143

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-1 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.43-2.75 (5H, m), 2.95 (1H, br s), 3.02 (1H, br s), 3.15-3.25 (0.5H, m), 3.38-3.50 (2H, m), 3.50-3.62 (0.5H, m), 3.63-3.75 (1H, m), 4.20-4.27 (1H, m),

4.35-4.50 (2.5H, m), 5.00 (0.5H, br s), 5.42-5.53 (0.5H, m), 6.15 (0.5H, br s), 7.01 (1H, s), 7.30 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.77 (1H, s), 8.09-8.14 (1H, m), 9.43 (1H, br s), 12.42 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  523  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 525  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

#### 実施例 B-144

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)ピペラジン

室温で4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン (209 mg) および 過酸化ベンゾイル (70%, 138 mg) を塩化メチレン (25 ml) に溶解させ、9時間加熱還流した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (4% メタノール-塩化メチレン) で精製して、無色ガラス状固体として粗精製物の1-[(6-ベンゾイルオキシ-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)ピペラジン (190 mg) を得た。これを テトラヒドロフラン (20 ml) およびメタノール (20 ml) の混合溶媒に溶解させ、1規定 水酸化ナトリウム水溶液 (2.00 ml) を加えて室温で10分間攪拌した。溶媒を留去し、クロロホルムおよび水で分液した。油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾液を濃縮し、分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (4%メタノール-塩化メチレン)で精製し、無色粉末として標題化合物 (19 mg) を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  2.75-3.25 (7H, m), 3.34 (2H, br s), 3.58-3.68 (1H, m), 4.05-4.45 (2H, br), 4.53-4.73 (2H, m), 5.25 (0.5H, br s), 5.50-5.75 (2.5H, m), 6.11 (0.5H, br s), 6.50 (0.5H, s), 7.05 (1H, br s), 7.25-7.32 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.64 (1H, s), 10.73 (1H, s).

HRMS (FAB)  $m/z$  539.0920 ( $M + H$ )<sup>+</sup> (calcd for  $C_{21}H_{24}ClN_6O_5S_2$  539.0938).

実施例 B-145

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(*N*-メチルカルバモイル)メチル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-94 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  2.40-2.85 (7H, m), 2.89 (3H, s), 3.00-3.30 (3H, br), 3.40-3.82 (4H, m), 4.30-4.80 (2.5H, br), 5.06 (0.5H, br s), 5.26-5.40 (0.5H, m), 5.81 (0.5H, br s), 7.02 (1H, s), 7.31 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.76 (1H, s), 7.89-7.94 (1H, m), 11.16 (1H, br s), 12.44 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  551 [ $(M + H)^+$ , Cl<sup>35</sup>], 553 [ $(M + H)^+$ , Cl<sup>37</sup>].

実施例 B-146

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(メトキシカルボニル)メチル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.49 (3H, s), 2.50-2.90 (7H, m), 2.95-3.06 (1H, m), 3.10-3.25 (0.5H, m), 3.35-3.50 (0.5H, m), 3.50-3.70 (5H, m), 3.70-3.95 (2H, br), 4.60-4.64 (0.5H, br), 5.22 (0.5H, br s), 5.71-5.75 (0.5H, m), 6.18 (0.5H, br s), 6.96 (1H, s), 7.31 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.7$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 9.15-9.20 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  552 [ $(M + H)^+$ , Cl<sup>35</sup>], 554 [ $(M + H)^+$ , Cl<sup>37</sup>].

実施例 B-147

2-(カルボキシメチル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-

## 4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B-77 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.38 (3H, s), 2.40-3.81 (13H, m), 4.36-4.41 (0.5H, br), 5.01 (0.5H, br s), 5.41-5.44 (0.5H, m), 5.86 (0.5H, br s), 7.03 (1H, s), 7.31 (1H, dd,  $J = 8.8$ , 1.7 Hz), 7.47 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 12.42 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  538  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 540  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

## 実施例 B-148

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[ $N$ -[(1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル]カルバモイル]メチル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B-79 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.50 (3H, s), 2.51-3.10 (7H, m), 3.30-3.65 (3H, m), 3.68 (2H, s), 3.70-4.12 (6H, m), 4.46-4.57 (0.5H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 5.10-5.20 (0.5H, m), 5.55-5.70 (0.5H, m), 5.87 (0.5H, s), 6.28 (0.5H, s), 6.52 (0.5H, s), 6.99 (1H, s), 7.28 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.64 (1H, s), 10.38 (0.5H, br s), 10.62 (0.5H, s).

MS (FAB)  $m/z$  623  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 625  $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

## 実施例 B-149

1-[[4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン-2-イル]アセチル]ピペラジン-4-オン エチレンケタール

実施例 B-79 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.60 (4H, s), 2.49 (3H, s), 2.55-3.20 (7H, m), 3.20-3.35 (0.5H, m), 3.50-3.85 (8H, m), 4.00 (5H, br s), 4.12-4.23 (0.5H, m), 4.55-4.67 (0.5H, m), 4.95-5.07 (0.5H, m), 5.45-5.60 (0.5H, m), 5.95-6.07 (0.5H, m), 7.00 (1H, s), 7.22-7.31 (1H, m),

7.37 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.64 (1H, s), 10.37 (0.5H, br s), 11.14 (0.5H, s).

MS (FAB)  $m/z$  663 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 665 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

#### 実施例 B - 150

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(*N,N*-ジメチルカルバモイル)メチル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B - 79 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  2.40-2.80 (6H, m), 2.81-3.20 (9H, m), 3.35-3.85 (5H, m), 4.30-4.80 (2.5H, br), 5.00 (0.5H, br s), 5.26-5.40 (0.5H, m), 5.75 (0.5H, br s), 7.01 (1H, s), 7.30 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.75 (1H, s), 11.22 (1H, br s), 12.42 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  565 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 567 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

#### 実施例 B - 151

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[*N*-(2,2-ジエトキシエチル)カルバモイル]メチル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B - 79 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.15-1.27 (6H, m), 2.50 (3H, s), 2.55-3.10 (8H, m), 3.30-3.90 (10H, m), 4.00-4.15 (1H, m), 4.45-4.60 (1.5H, m), 5.12 (0.5H, br s), 5.55-5.70 (0.5H, m), 5.82 (0.5H, br s), 6.19 (0.5H, br s), 6.59 (0.5H, br s), 7.01 (1H, s), 7.22-7.31 (1H, m), 7.36 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.65 (1H, s), 10.21 (0.5H, br s), 10.72 (0.5H, s).

MS (FAB)  $m/z$  653 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 655 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

#### 実施例 B - 152

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[[N-(テトラヒドロフルフリル)カルバモイル]メチル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.40-1.55 (1H, m), 1.65-1.90 (3H, m), 2.40-2.89 (3H, br), 2.90 (3H, s), 3.00-3.40 (5H, m), 3.41-3.85 (9H, m), 4.25-4.70 (1.5H, m), 5.08 (0.5H, br s), 5.26-5.37 (0.5H, m), 5.83 (0.5H, br s), 7.03 (1H, s), 7.31 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.77 (1H, s), 8.07 (1H, br s), 11.00-11.30 (1H, br), 12.43 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  621  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 623  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 実施例 B-153

1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン

*tert*-ブチルアルコール (53 mg) を塩化メチレン (3 ml) に加え、0℃に冷却しつつ、クロロスルホニルイソシアナート (88 mg) を加え、10分攪拌した。ここに、4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン (300 mg)、トリエチルアミン (475 mg) の塩化メチレン (3 ml) 溶液を加えた。室温で1時間攪拌後、反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルを担体として用いるカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン＝1：19）で精製し標題化合物 (311 mg) を得た。一部を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン＝1：9）でさらに精製し、エーテルを加えて淡黄色固体として以下の機器データを得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.23, 1.24 (total 9H, each s), 2.33-3.75 (19H, m), 4.37-5.86

(4H, m), 7.03 (1H, s), 7.31 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.76 (1H, s), 11.21 (1H, s), 12.42 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  772 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

#### 実施例 B-154

1-[[6-(アミノスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[モルホリン-4-イル]カルボニル]メチル]ピペラジン

1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[モルホリン-4-イル]カルボニル]メチル]ピペラジン (275 mg) を塩化メチレン (3 ml) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (3 ml) を加え、室温で30分攪拌した。溶媒を減圧下留去し、飽和塩酸エタノール溶液 (3 ml) を加え、室温で1.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に塩化メチレン、水を加え、分液後、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(メタノール : 塩化メチレン = 1 : 9)で精製した。得られた固体を少量の塩化メチレンに溶かし、ジエチルエーテルを加えて固体化し、淡黄色固体として標題化合物 (50 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  2.33-3.75 (19H, m), 4.35-5.84 (4H, m), 7.01-7.02 (3H, m), 7.31 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.76 (1H, s), 12.41 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  672 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

#### 実施例 B-155

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[モルホリン-4-イル]カルボニル]メチル]-1-[6-[(フェニルスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン



## -2-イル]カルボニル]ピペラジン

実施例B-95と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.33-3.74 (19H, m), 4.34-5.71 (4H, m), 7.02 (1H, s), 7.31 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.57-7.61 (2H, m), 7.65-7.67 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.80 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 12.40 (1H, s).

HRMS (FAB)  $m/z$  733.1333 ( $M + H$ ) $^+$  (Calcd for  $C_{31}H_{33}ClN_6O_7S_3$  733.1340)

## 実施例B-156

5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペラジン

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン (203 mg)をモレキュラーシーブで乾燥させたジエチルエーテル (8 ml)に溶かし、容器内をアルゴン置換した後、 $-78^\circ\text{C}$ に冷却した。この溶液に*n*-ブチルリチウム (1.66モル *n*-ヘキサン溶液, 506  $\mu\text{l}$ )を滴下し、同温で1.5時間攪拌した。その後、反応液に二酸化炭素ガスを吹き込みつつ1時間同温で攪拌した。室温へ昇温し、溶媒を減圧下留去し、粗6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩を得た。これを生成することなく次の反応に用いた。3-(N-メチルカルバモイル)-1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン (248 mg)を*N,N*-ジメチルホルムアミド (4 ml)に溶かし、ここに上記粗6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (ca. 550  $\mu\text{mol}$ )、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (144 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (34 mg)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に塩化メチレンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルを担体と

して用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製し、白色固体として標題化合物（121 mg）を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.12-1.17 (3H, m), 1.49 (9H, s), 2.62-3.23 (7H, m), 3.63 (1H, d,  $J$  = 12.3 Hz), 4.22 (1H, d,  $J$  = 17.9 Hz), 4.55-4.74 (2H, m), 4.83-4.89 (1H, m), 5.09-5.16 (1H, m), 5.25-6.49 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.27-7.30 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.64 (1H, s), 10.62-10.67 (1H, m).

#### 実施例 B-157

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)-1-[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン塩酸塩

実施例 B-1 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.39-1.40 (3H, m), 2.32-3.68 (10H, m), 4.21-5.00 (4H, m), 5.44-6.15 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.31 (1H, dd,  $J$  = 8.5, 2.0 Hz), 7.48 (1H, d,  $J$  = 8.5 Hz), 7.77 (1H, s), 8.11-8.14 (1H, m), 9.38-9.75 (2H, m), 12.42 (1H, s).

HRMS (FAB)  $m/z$  537.1140 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup> (calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4\text{ClS}_2$  537.1145).

#### 実施例 B-158

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(N-メチルカルバモイル)ピペラジン塩酸塩

1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(N-メチルカルバモイル)ピペラジン (40 mg) を飽和塩酸エタノール溶液 (2 ml) に溶かし、室温で1時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、沈殿を慮取し、ジエチルエーテルで洗浄した。、これに塩化メチレン (7 ml)、トリエチルアミン (81

μl) を加え、さらに酢酸 (34 μl) を加えた。ここに30% ホルムアルデヒド水溶液 (21 μl)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (64 mg)を加え、室温で30分攪拌した。溶媒を減圧下留去し、塩化メチレンを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣を1規定塩酸エタノール溶液に溶かし、室温で5分攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。析出した沈殿をジエチルエーテルでろ取、洗浄し、白色固体として標題化合物 (68 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.32-1.40 (3H, m), 2.33-3.94 (13H, m), 4.23-4.26 (1H, m), 4.44-5.01 (3H, m), 5.50-6.16 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.31 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.48 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.77 (1H, s), 8.10-8.16 (1H, m), 11.15-11.54 (1H, m), 12.43 (1H, s).

#### 実施例B-159

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-メトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン (120 mg) のテトラヒドロフラン (4.0 ml) 溶液に水 (1.0 ml) 及び水酸化リチウム (18.0 mg) を室温にて加え、10分攪拌後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣の*N,N*-ジメチルホルムアミド溶液に1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-(*N*-メチルカルバモイル)ピペラジン塩酸塩 (190 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (11.5 mg) 及び塩酸 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (90.0 mg) を室温にて加えた。4時間攪拌後、反応混液に塩化メチレン (30 ml) 及び水 (250 ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (20 ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル25 g, 塩化メチレ

ン:アセトン = 5:1 → 3:1) を用いて精製し、無色透明オイル状物質を得た。  
この物質の塩化メチレン (4.0 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (4.0 ml) を室温にて  
加え1時間攪拌した。反応混液を減圧下濃縮し、得られた残渣を塩化メチレン-メ  
タノール-ジエチルエーテル系で再沈殿を行い淡茶色固体として標題化合物 (165  
mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.30-2.70 (2H, m), 2.58 (3H, d,  $J = 3.9$  Hz), 2.77 (2H, br d,  $J = 16.1$  Hz), 3.05-3.60 (3H, m), 3.71 (1H, br d,  $J = 11.2$  Hz), 4.29 (1H, br d,  $J = 11.7$  Hz), 4.35-4.50 (2H + 1/2 of 1H, m), 4.96 (1/2 of 1H, br s), 5.05 (1/2 of 1H, br d,  $J = 13.2$  Hz), 5.78 (1/2 of 1H, br s), 7.71 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.73-7.83 (1H, m), 8.00-8.20 (1H, m), 8.15 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.24 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.48 (1/2 of 1H, s), 8.49 (1/2 of 1H, s), 9.34 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  518 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 実施例 B - 1 6 0

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(6-メチ  
ル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン  
実施例 B - 3 2 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.48 (3H, s), 2.52-2.80 (6H, m), 2.80-3.00 (3H, m), 3.10 (1/2 of 1H, t,  $J = 11.2$  Hz), 3.49 (1/2 of 1H, t,  $J = 11.2$  Hz), 3.54 (2H, s), 3.78 (1/2 of 1H, br d,  $J = 10.3$  Hz), 3.86 (1/2 of 1H, br d,  $J = 11.2$  Hz), 4.45 (1H, t,  $J = 11.4$  Hz), 4.63 (1/2 of 1H, br d,  $J = 12.7$  Hz), 5.24 (1/2 of 1H, s), 5.38 (1/2 of 1H, br d,  $J = 12.7$  Hz), 6.12 (1/2 of 1H, br s), 6.16 (1/2 of 1H, s), 6.40 (1/2 of 1H, br s), 7.58 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.86-7.96 (3H, m), 8.34 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  532 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 実施例 B - 1 6 1

1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46 (9H, s), 2.64 (2H, br s), 3.22 (4H, br s), 3.71 (2H, br s), 3.90 (2H, br s), 4.42 (2H, br s), 4.53 (2H, br s), 6.97 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.33 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.67 (1H, s), 8.71 (1H, br s).

#### 実施例 B-162

1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (9H, s), 2.50-2.70 (2H, m), 2.70-3.20 (2H + 1/2 of 1H, m), 3.38 (1/2 of 1H, t, *J* = 11.2 Hz), 3.50-3.95 (11H + 1/2 of 1H, m), 3.99 (1/2 of 1H, br d, *J* = 12.7 Hz), 4.40-4.60 (1/2 of 1H, br), 4.53 (2H, s), 4.64 (1/2 of 1H, br d, *J* = 13.7 Hz), 5.02 (1/2 of 1H, br s), 5.24 (1/2 of 1H, br s), 5.79 (1/2 of 1H, br s), 7.00 (1H, s), 7.20-7.35 (1H, m), 7.38 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.65 (1/2 of 1H, s), 7.67 (1/2 of 1H, s), 9.89 (1/2 of 1H, br s), 10.60-11.00 (1/2 of 1H, br).

#### 実施例 B-163

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン (100 mg) の塩化メチレン (3.0 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (3.0 ml) を室温にて加え 15分攪拌した。反応混液を減圧下濃縮し、得られた残渣に塩化メチレン (4.0 ml) 、

トリエチルアミン (50.0  $\mu$ l)、酢酸 (21.0  $\mu$ l)、ホルマリン (23.5  $\mu$ l) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (58.0 mg) を室温にて加えた。1時間攪拌後、反応混液に塩化メチレン (20 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (20 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 10:1) を用いて精製し、無色固体として標題化合物のフリー体 (82.6 mg) を得た。これに1規定塩酸水溶液、テトラヒドロフラン、及びメタノールを加え、減圧下濃縮することにより、無色固体として標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.90 (4H, s), 3.11 (3H, br s), 3.25-3.75 (2H, br), 3.35 (2H, s), 3.75 (2H, br s), 4.16 (2H, br s), 4.20-4.75 (2H, br), 7.04 (1H, s), 7.32 (1H, dd,  $J$  = 8.8, 1.0 Hz), 7.50 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.78 (1H, d,  $J$  = 1.0 Hz), 11.51 (1H, br s), 12.46 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  464 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 実施例 B-164

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4- $c$ ]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[[[(モルホリン-4-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-163 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.30-2.75 (2H, m), 2.75-3.20 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.20-3.90 (15H, m), 4.30-4.45 (1H + 1/2 of 1H, m), 4.55-4.70 (1H, m), 4.89 (1/2 of 1H, br s), 5.05 (1/2 of 1H, br s), 5.47 (1/2 of 1H, br s), 7.04 (1H, s), 7.29-7.35 (1H, m), 7.50 (1H, dd,  $J$  = 8.8, 2.9 Hz), 7.76-7.80 (1H, m), 11.45-11.95 (1H, br), 12.49 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  591 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 実施例 B-165

1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (70.0 mg) の $N,N$ -ジメチルホルムアミド (4.0 ml) 溶液に 1-[(6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン塩酸塩 (90.0 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (7.0 mg) 及び塩酸 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (64.0 mg) を室温にて加えた。2日間攪拌後、反応混液に酢酸エチル (30 ml) 及び水 (500 ml) を加え分液後、水層を酢酸エチル (30 ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) を用いて精製し、無色透明ガラス状物質として標題化合物 (37.9 mg) を得た。  
 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (9H, s), 2.65 (2H, s), 3.27 (4H, t,  $J = 5.0$  Hz), 3.70 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.42 (2H, s), 4.53 (2H, s), 7.45 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 7.77 (1H, s), 7.81 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.86 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).  
 MS (FAB)  $m/z$  567 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 実施例 B-166

1-[(6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-163 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.90 (3H, s), 2.94 (1H, br s), 3.10-3.25 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.64 (1H, br s), 3.79 (2H, s), 4.21 (2H, s), 4.39 (1H, br s), 4.60 (1H, br s), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.10 (1H, s), 8.34 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 11.70 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  481 ( $M + H$ ) $^+$ .

## 実施例 B-167

1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

実施例 B-103 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.25 (9H, s), 2.51 (3H, s), 2.69 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 2.78 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 3.52 (2H, br s), 3.55 (2H, br s), 3.59 (2H, s), 3.89 (2H, br s), 4.41 (2H, br s), 7.42 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.47 (1H, s), 7.55 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.7$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 8.00 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

## 実施例 B-168

1-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B-104 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.48 (3H, s), 2.66 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 2.75 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 3.04 (1H, s), 3.21 (4H, t,  $J = 4.4$  Hz), 3.54 (2H, s), 3.89 (2H, br s), 4.43 (2H, br s), 7.00 (1H, s), 7.37 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.5$  Hz), 7.86 (1H, br s), 8.85 (1H, br s).

MS (FAB/glycerol)  $m/z$  454 ( $M + H$ ) $^+$ .

## 実施例 B-169

1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-エチルピペラジン

実施例 B-165 と同様の方法により合成した。



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (1/2 of 3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 0.96 (1/2 of 3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.47 (9H, s), 1.78-2.03 (2H, m), 2.45-2.73 (4H, m), 3.18 (1/2 of 1H, t,  $J = 11.5$  Hz), 3.51 (1/2 of 1H, t,  $J = 11.5$  Hz), 3.60-3.92 (4H, m), 4.52 (2H, s), 4.62 (1/2 of 1H, d,  $J = 13.0$  Hz), 4.79 (1/2 of 1H, br s), 5.20 (1/2 of 1H, br s), 5.40 (1/2 of 1H, br s), 6.94 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.31 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.87 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  578 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 実施例 B-170

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-エチル-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-エチルピペラジン (320 mg) の塩化メチレン (5.0 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (5.0 ml) を室温にて加え10分攪拌した。反応混液を減圧下濃縮し、淡茶色固体として標題化合物 (423 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.78 (1/2 of 3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 0.83 (1/2 of 3H, t,  $J = 6.9$  Hz), 1.47 (9H, s), 1.65-1.95 (2H, m), 2.30-2.70 (2H, m), 2.80 (2H, s), 3.13 (1/2 of 1H, t,  $J = 12.7$  Hz), 3.37-4.00 (2H + 1/2 of 1H, m), 3.42 (2H, s), 4.30-4.47 (2H + 1/2 of 1H, m), 4.60 (1/2 of 1H, br s), 4.73 (1/2 of 1H, d,  $J = 14.0$  Hz), 4.91 (1/2 of 1H, br s), 8.01 (1H, s), 7.30 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.76 (1H, s), 9.36 (2H, br s), 12.42 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  478 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 実施例 B-171

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-エチル-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラ

ヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-32 と同様の反応により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  0.73-0.83 (3H, m), 1.60-1.92 (2H, m), 2.30-2.70 (2H, m), 2.75-3.03 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.03-3.53 (2H + 1/2 of 1H, m), 3.53-3.80 (2H + 1/2 of 1H, m), 4.20-4.45 (1H + 1/2 of 1H, br), 4.60 (1H + 1/2 of 1H, br s), 4.76 (1/2 of 1H, d, *J* = 13.0 Hz), 4.92 (1/2 of 1H, br s), 7.00 (1H, s), 7.30 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 7.47 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.75 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 11.57 (1H, br s), 12.43 (1H, s).

MS (FAB) *m/z* 492 (M + H)<sup>+</sup>.

実施例 B-172

1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

実施例 B-159 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.49 (9H, s), 2.96 (2H, t, *J* = 5.9 Hz), 3.14 (2H, t, *J* = 5.0 Hz), 3.27 (2H, t, *J* = 5.1 Hz), 3.53 (2H, t, *J* = 5.0 Hz), 3.75 (2H, t, *J* = 5.9 Hz), 3.93 (2H, t, *J* = 5.1 Hz), 4.62 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.35 (1H, dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz), 7.38 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.69 (1H, d, *J* = 1.7 Hz), 8.48 (1H, s), 8.77 (1H, br s).

MS (FAB) *m/z* 561 (M + H)<sup>+</sup>.

実施例 B-173

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

実施例 B-170 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  2.96 (2H, t, *J* = 4.5 Hz), 3.03 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 3.11 (2H, t, *J* = 4.5 Hz), 3.29 (2H, t, *J* = 4.5 Hz), 3.49 (2H, br s), 3.75 (2H, t, *J* = 4.5 Hz), 4.36 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.32 (1H, dd, *J* = 8.8, 1.7 Hz), 7.49 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.78 (1H, d, *J* = 1.7

Hz), 8.70 (1H, s), 9.25 (2H, br s), 12.46 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  461 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例 1 7 4

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-32 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  2.92 (3H, s), 2.98 (2H, br s), 3.06 (1H, br s), 3.13 (2H, t,  $J = 5.0$  Hz), 3.28 (1H, br s), 3.32 (2H, t,  $J = 5.0$  Hz), 3.46 (1H, br s), 3.70 (1H, br s), 3.77 (2H, br s), 4.34 (1H, br d,  $J = 15.4$  Hz), 4.57 (1H, br d,  $J = 15.4$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 7.34 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.71 (1H, s), 11.67 (1H, br s), 12.50 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  475 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例 B-1 7 5

1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)ピペラジン

実施例 B-159 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.49 (1/2 of 9H, s), 1.50 (1/2 of 9H, s), 2.60-2.72 (1/2 of 1H, m), 2.85-3.12 (6H, m), 3.12-3.30 (1H, m), 3.45-3.70 (1H, m), 3.70-3.90 (2H + 1/2 of 1H, m), 4.32 (1/2 of 1H, br s), 4.60-4.75 (1/2 of 1H + 2H, m), 4.81 (1/2 of 1H, d,  $J = 12.9$  Hz), 5.31-5.35 (1/2 of 1H, m), 6.68 (1/2 of 1H, br s), 7.04 (1/2 of 1H, s), 7.07 (1/2 of 1H, s), 7.20-7.35 (1H, m), 7.39 (1/2 of 1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.40 (1/2 of 1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.62 (1/2 of 1H, s), 7.66 (1/2 of 1H, s), 7.87 (1/2 of 1H, br s), 10.47 (1/2 of 1H, br s), 10.70 (1/2 of 1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  618 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

実施例 B-176

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

実施例 B-170 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  2.30-2.58 (2H, m), 2.60 (1/2 of 3H, d,  $J = 4.4$  Hz), 2.64 (1/2 of 3H, d,  $J = 4.2$  Hz), 2.65-2.75 (1H, m), 3.00 (1/2 of 2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 3.06 (1/2 of 2H, t,  $J = 6.2$  Hz), 3.29 (1/2 of 1H, br t,  $J = 11.0$  Hz), 3.39 (1/2 of 1H, br d,  $J = 13.5$  Hz), 3.50 (2H, br s), 3.53-3.80 (1/2 of 1H + 1H, m), 4.10-4.30 (1/2 of 1H, m), 4.35 (1/2 of 2H, s), 4.38 (1/2 of 2H, s), 4.50 (1/2 of 1H, br d,  $J = 13.5$  Hz), 5.05 (1/2 of 1H, br s), 7.00 (1/2 of 1H, s), 7.01 (1/2 of 1H, s), 7.28-7.38 (1H, m), 7.48 (1/2 of 1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.49 (1/2 of 1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.77 (1/2 of 1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 7.78 (1/2 of 1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 7.90-8.03 (1/2 of 1H, m), 8.07-8.17 (1/2 of 1H, m), 8.69 (1/2 of 1H, s), 8.73 (1/2 of 1H, s), 9.24 (2H, br s), 12.43 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  518 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

実施例 B-177

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(*N*-メチルカルバモイル)-1-[(6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-32 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  2.30-2.55 (2H, m), 2.61 (1/2 of 3H, d,  $J = 3.5$  Hz), 2.65 (1/2 of 3H, d,  $J = 4.2$  Hz), 2.68-2.77 (1H, m), 2.93 (3H, br s), 2.97-3.18 (1H, m), 3.20-3.80 (6H, m), 4.04-4.65 (3H, m), 5.07 (1/2 of 1H, br s), 7.00 (1/2 of 1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.02 (1/2 of

1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 7.30-7.37 (1H, m), 7.50 (1/2 of 1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.51 (1/2 of 1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.78 (1/2 of 1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 7.80 (1/2 of 1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.05 (1/2 of 1H, br s), 8.15 (1/2 of 1H, br d,  $J = 4.2$  Hz), 8.70 (1/2 of 1H, s), 8.74 (1/2 of 1H, s), 11.68 (1H, br s), 12.48 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  532 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例 B-178

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.16-3.79 (26H, m), 4.37-4.45 (1H, m), 4.68-4.75 (2H, m), 5.40-5.47 (1H, m), 7.02 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 7.32 (1H, dd,  $J = 2.2, 8.8$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.77 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  591 [ $(M + H)^+$ , C1<sup>35</sup>], 593 [ $(M + H)^+$ , C1<sup>37</sup>].

#### 実施例 B-179

4-[(5-クロロインドール-2-イル) スルホニル]-2-[2-[*N*-(2-メトキシエチル) アミノ] エチル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-*c*] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  2.33-4.77 (21H, m), 3.29 (3H, s), 3.34 (3H, s), 5.39-5.43 (1H, m), 7.01 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz), 7.30 (1H, dd,  $J = 7.8, 2.0$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.76 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  581 [ $(M + H)^+$ , C1<sup>35</sup>], 583 [ $(M + H)^+$ , C1<sup>37</sup>].

## 実施例 B-180

1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 1.16-3.79 (23H, m), 4.45-4.59 (1H, m), 4.65-4.75 (2H, m), 6.70-6.80 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.28-7.31 (1H, m), 7.64 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 8.02 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  677 ( $M + H$ ) $^+$

## 実施例 B-181

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチルスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピペラジン

実施例 B-95 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.54-3.83 (23H, m), 2.89 (3H, s), 4.59 (2H, s), 4.55-4.84 (1H, m), 5.61-5.84 (1H, m), 7.00 (1H, d,  $J = 15.0$  Hz), 7.27-7.29 (1H, m), 7.50-7.57 (1H, m), 7.63 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  655 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{C}^{135}$ ], 657 [ $(M + H)^+$ ,  $\text{C}^{137}$ ].

## 実施例 B-182

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[3-(チエン-2-イル)プロピル]ピペラジン 塩酸塩

1-[(5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)スルホニル]-3-[3-(チエン-2-イル)プロピル]ピペラジン (257 mg), 6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ

[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩(129 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (131 mg)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 水和物 (76.4 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解した。更に、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン (180  $\mu$ l) を滴下し、室温で15.5時間攪拌した。塩化メチレンおよび水を加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルを担体に用いるカラムクロマトグラフィー (2%メタノール-塩化メチレン) に付した。1規定 塩酸-エタノールを加え塩酸塩とした後に、塩化メチレン-メタノール-エーテルを加えて固化し、更に薄層クロマトグラフィー精製 (10%メタノール-塩化メチレン) に付し、再び1規定 塩酸-エタノール加え塩酸塩としたのち塩化メチレン-メタノール-エーテルを加えて固化し、ろ取し、エーテル洗浄後乾燥し、標題化合物 (62.6 mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.45-2.00 (4H, m), 2.30-3.80 (11H, m), 4.30-4.80 (3H, m), 5.15-5.65 (1H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.20-7.35 (2H, m), 7.48 (1H, d,  $J$  = 9.0 Hz), 7.75 (1H, s), 11.42 (1H, br), 12.44 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  604 [(M + H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 606 [(M + H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

#### 実施例B-183

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例B-182と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.40-1.90 (4H, m), 2.40-2.70 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00-3.20 (2H, m), 3.30-3.80 (16H, m), 4.30-4.80 (3H, m), 5.20-5.60 (1H, m), 6.60-6.70 (1H, m), 6.82 (1H, d,  $J$  = 8.1 Hz), 7.01 (1H, s), 7.25-7.35 (1H, m), 7.48 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.70-7.80 (1H, m), 11.20-11.50 (1H, br), 12.43 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  658  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 660  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

実施例 B-184

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[2-[(ピロリジン-1-イル)スルホニル]エチル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 182 と同様の方法により合成した。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.80-1.90 (4H, m), 2.10-2.30 (2H, m), 2.40-3.85 (15H, m), 2.90 (3H, s), 4.30-4.90 (3H, m), 5.30-5.50 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.25-7.35 (1H, m), 7.48 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.76 (1H, s), 11.27 (1H, br), 12.44 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  641  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 642  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

実施例 B-185

1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[2,3-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(1-フェニルスルホニル-5-トリメチルシリルエチニルインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

実施例 B-103 と同様の方法により合成した。

$^1H$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  0.25-0.35 (9H, m), 2.45-2.55 (3H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.45-3.55 (6H, m), 3.85-3.95 (4H, m), 7.40-7.65 (6H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 8.00-8.05 (2H, m), 8.20-8.25 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  665  $(M+H)^+$ .

実施例 B-186

1-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロフロ[2,3-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B-104 と同様の方法により合成した。



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.47 (3H, s), 2.50-2.60 (2H, m), 2.65 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 3.17 (4H, t,  $J = 5.0$  Hz), 3.46 (2H, s), 3.90 (4H, br s), 6.84 (1H, s), 7.00 (1H, d,  $J = 1.0$  Hz), 7.35-7.40 (1H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.92 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  453 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 実施例 B-187

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロフロ  
[2,3-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.76 (2H, br), 2.89 (3H, s), 3.05-3.10 (2H, m), 3.35-3.50 (2H, m), 3.74 (4H, br), 4.10-4.60 (2H, m), 6.97 (1H, s), 7.00-7.05 (1H, m), 7.30-7.35 (1H, m), 7.49 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 10.88 (1H, br s), 12.45 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  463 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 465 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

#### 実施例 B-188

1-[(2-*tert*-ブトキリカルボニイソインドリン-5-イル)カルボニル]4-[(5-クロロイン  
ドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.51 (9H, s), 3.13 (4H, br s), 3.72 (4H, br s), 4.60-4.70 (4H, m), 6.96 (1H, s), 7.18-7.30 (3H, m), 7.31-7.40 (2H, m), 7.69 (1H, s), 8.93 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  545 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 547 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

元素分析:  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 55.46; H, 5.55; N, 9.95.

分析値: C, 55.69; H, 5.35; N, 9.85.

#### 実施例 B-189

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(イソインドリン-5-イル)カルボニル]ピペラジン.

実施例 B-1 と同様の方法により合成した。

m. p. 196-199 °C (dec).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3.08 (4H, br s), 3.44 (2H, br s), 3.69 (2H, br s), 4.47 (2H, s), 4.50 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.30-7.45 (4H, m), 7.51 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.79 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 9.65 (2H, br s), 12.44 (1H, s).

MS (FAB) *m/z* 445 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 447 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S として

計算値: C, 48.75; H, 5.06; Cl, 13.70; N, 10.83; S, 6.20.

分析値: C, 49.06; H, 4.96; Cl, 13.61; N, 10.63; S, 6.08.

#### 実施例 B-190

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(2-メチルイソインドリン-5-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B-32 と同様の方法により合成した。

m. p. 175-180 °C (dec).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.97 (3H, br s), 3.09 (4H, br s), 3.43 (2H, br s), 3.68 (2H, br s), 4.57 (4H, br s), 7.02 (1H, s), 7.30-7.45 (4H, m), 7.51 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.79 (1H, s), 11.58 (1H, br s), 12.46 (1H, s).

MS (FAB) *m/z* 459 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 461 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S · 0.95HCl · 1.6H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 50.58; H, 5.24; Cl, 13.23; N, 10.72; S, 6.14.

分析値: C, 50.90; H, 5.46; Cl, 13.10; N, 10.32; S, 5.97.

#### 実施例 B-191

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-3-[N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモ  
イルメチル-4-(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カル  
ボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.30-3.82 (20H, m), 2.90 (3H, s), 4.30-4.50 (2H, m), 4.50-4.75  
(1.5H, m), 5.00-5.10 (0.5H, m), 5.28-5.38 (0.5H, m), 5.80-5.90 (0.5H, m), 7.02 (1H, s),  
7.31 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.76 (1H, s), 7.95-8.05 (1H, m), 11.24  
(0.5H, m), 11.39 (0.5H, m), 12.43 (1H, s).

FAB-MS  $m/z$  580  $[(M+H)^+-H, Cl^{35}]$ , 582  $[(M+H)^+-H, Cl^{37}]$ .

#### 実施例 B-192

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピ  
ロ[4,5]デカン-8-イル)エチル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ  
[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.79-3.73 (22H, m), 2.89 (3H, s), 3.93 (4H, s), 4.43-4.75  
(2H, m), 5.55 (1H, m), 7.01 (1H, d,  $J = 6.1$  Hz), 7.30 (1H, dd,  $J = 1.9, 8.8$   
Hz), 7.49 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.76 (1H, s), 12.45 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  649  $[(M+H)^+, Cl^{35}]$ , 651  $[(M+H)^+, Cl^{37}]$ .

#### 実施例 B-193

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(1,3-ジオキサラン-2-イル)メ  
チル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カ  
ルボニル]ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  : 1.77 (2H, m), 2.22 (2H, m), 2.49-3.95 (15H, m), 4.55-

5.03 (3H, m), 5.66 (1H, m), 6.94 (1H, s), 7.28-7.37 (2H, m), 7.64 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 9.34 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  566  $[(M + H)^+, C_{13}^{35}]$ , 568  $[(M + H)^+, C_{13}^{37}]$ .

#### 実施例 B-194

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(2-1,3-ジオキソイソインドール-2-イル)メチル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.42-2.45 (3H, m), 2.55-2.84 (5.5H, m), 3.31-3.57 (2H, m), 3.70-3.92 (4.5H, m), 4.42-4.51 (1H, m), 4.61 (2/3H, broad d,  $J = 12.7$  Hz), 5.25 (1/3H, broad), 5.82 (1/3H, broad), 6.22 (2/3H, broad d,  $J = 9.7$  Hz), 6.99 (1H, s), 7.30-7.38 (2H, m), 7.62-7.73 (5H, m), 7.79 (2/3H, m), 8.97 (1/3H, broad).

MS (FAB)  $m/z$  639  $(M + H)^+$ .

#### 実施例 B-195

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[2-(2-ナフトキシ)エチル]ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.28-2.51 (5H, m), 2.55-2.60 (2H, m), 2.78-2.87 (4H, m), 3.26-3.29 (1H, m), 3.52-3.63 (2H, m), 3.84-3.87 (2H, m), 4.06-4.19 (2H, m), 4.61 (2/3H, broad d,  $J = 12.7$  Hz), 5.16 (1/3H, broad), 5.71 (1/3H, broad m), 6.22 (2/3H, broad), 6.87-6.94 (2H, m), 7.09 (1H, broad), 7.22-7.33 (3H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.64-7.74 (4H, m), 9.09 (1H, broad s).

MS (FAB)  $m/z$  650  $(M + H)^+$ .

## 実施例 B-196

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-(2-フェノキシエチル)ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.26-2.40 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.55-2.61 (1H, m), 2.67-2.85 (5H, m), 3.24-3.30 (1/3H, m), 3.48-3.51 (2/3H, m), 3.62-3.65 (2H, m), 3.82-4.08 (4H, m), 4.61 (2/3H, broad d,  $J = 13.9$  Hz), 5.12 (1/3H, broad), 5.82 (1/3H, broad d,  $J = 12.9$  Hz), 6.18 (2/3H, broad), 6.68-6.70 (1H, m), 6.87-6.92 (2H, m), 6.95 (1H, s), 7.21-7.23 (2H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.02 (1/3H, s), 9.03 (2/3H, broad s).

MS (FAB)  $m/z$  599 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ), 601 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ).

## 実施例 B-197

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-キドロキシエチル)-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.88-1.94 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.41-2.62 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.12-3.21 (1H, m), 3.33-3.85 (6H, m), 4.66 (2/3H, broad d,  $J = 13.7$  Hz), 4.88-4.90 (1/3H, m), 5.37-5.40 (2/3H, m), 6.18 (1/3H, broad d,  $J = 13.4$  Hz), 6.91-6.95 (1H, m), 7.29-7.37 (2H, m), 7.65 (1H, s), 9.02 (1H, broad s).

MS (FAB)  $m/z$  524 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 526 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

## 実施例 B-198

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒ

ドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-2-[2-(2-オキソ-1, 3-オキサゾラン-3-イルイル)エチル]ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.90 (1H, broad), 2.23-2.32 (1H, broad m), 2.48 (3H, s), 2.65 (2H, broad m), 2.80 (2H, broad s), 2.87-2.89 (2H, broad m), 3.21-3.45 (3H, broad m), 3.56 (2H, broad m), 3.67 (2H, s), 3.76-4.04 (2H, broad m), 4.29-4.41 (2H, m), 4.62 (2/5H, broad d,  $J = 10.4$  Hz), 4.75 (3/5H, broad), 4.62 (3/5H, broad d,  $J = 14.6$  Hz), 5.90 (2/5H, broad), 6.97 (1H, s), 7.29 (1H, dd,  $J = 1.9, 8.7$  Hz), 7.41 (1H, broad m), 7.63 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  593 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### 実施例 B-199

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-82 と同様の方法で合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.65 (3H, br s), 2.76 (3H, br s), 3.13 (4H, br s), 3.74 (2H, br s), 4.10-4.50 (6H, br), 7.03 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.31 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 12.42 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  495 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 497 [ $(\text{M} + \text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

#### 実施例 B-200

2-[[4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)カルボニル]メチル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン.

実施例 B-79 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (9H, s), 2.49 (3H, s), 2.55-3.20 (8H, m), 3.30-3.85 (12H, m), 3.95-4.04 (0.5H, m), 4.10-4.18 (0.5H, m), 4.55-4.67 (0.5H, m), 4.95-5.07 (0.5H, m),

5.55-5.65 (0.5H, m), 6.00-6.10 (0.5H, m), 7.00 (1H, s), 7.25-7.31 (1H, m), 7.37 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.65 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  706  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 708  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

#### 実施例B-201

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[(ピペラジン-1-イル)カルボニル]メチル]ピペラジン 塩酸塩.

実施例B-1と同様の方法により合成した。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.50-3.85 (23H, m), 4.30-4.45 (1H, m), 4.60-4.75 (0.5H, m), 5.00-5.10 (0.5H, m), 5.30-5.40 (0.5H, m), 5.80-5.95 (0.5H, m), 7.03 (1H, s), 7.32 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.78 (1H, s), 9.20-9.45 (1H, br), 12.46 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  606  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 608  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

#### 実施例B-202

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(N-フルフリルカルバモイル)メチル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩.

実施例B-79と同様の方法により合成した。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.50-3.50 (13H, m), 3.60-3.85 (2H, m), 4.12-4.50 (3H, m), 4.60-4.75 (0.5H, m), 5.05-5.10 (0.5H, m), 5.30-5.40 (0.5H, m), 5.78-5.90 (0.5H, m), 6.17-6.25 (1H, br), 6.35-6.42 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.31 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.51-7.58 (1H, m), 7.77 (1H, s), 8.41-8.55 (1H, br), 12.44 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  617  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 619  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

HRMS (FAB)  $m/z$  617.1418  $(M + H)^+$  (calcd for  $C_{27}H_{29}ClN_6O_5S_2$  617.1408).

## 実施例 B-203

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(*N*-メトキシ-*N*-メチルカルバモイル)メチル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩.

実施例 B-79 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.50-3.83 (20H, m), 4.30-4.80 (2.5H, br), 5.07 (0.5H, br s), 5.31-5.36 (0.5H, br), 5.78 (0.5H, br s), 7.03 (1H, s), 7.31 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.77 (1H, s), 11.04 (1H, br s), 12.45 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  581  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 583  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

## 実施例 B-204

1-[(6-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]ピペラジン.

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (9H, s), 2.85 (2H, br s), 3.22 (4H, br s), 3.73 (2H, br s), 3.89 (2H, br s), 4.58 (2H, br s), 4.65 (2H, br s), 6.97 (1H, s), 7.32 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.72 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  566  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 568  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

## 実施例 B-205

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩.

実施例 B-1 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.01 (2H, t,  $J = 6.1$  Hz), 3.13 (4H, br s), 3.44 (2H, t,  $J = 6.1$  Hz), 3.75 (2H, br s), 4.36 (2H, br s), 4.42 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.31 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 9.46 (2H, br s), 12.43 (1H, s).



MS (FAB)  $m/z$  466 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 468 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

実施例 B-206

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン.

実施例 B-144 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  2.70-3.05 (2H, br), 3.05-3.25 (6H, br), 3.65-4.50 (6H, br), 7.03 (1H, s), 7.30 (1H, dd,  $J$  = 8.8, 2.0 Hz), 7.47 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.76 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 8.35 (1H, s), 12.40 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  482 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>35</sup>], 484 [(M + H)<sup>+</sup>, Cl<sup>37</sup>].

実施例 B-207

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(エトキシカルボニル)メチル]-1-[(6-メチルスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(メトキシカルボニル)メチル]ピペラジン (1.15 g) を飽和塩酸エタノール溶液に溶かし、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液操作後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣 (0.97 g) の一部 (519 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶かし、(6-*tert*-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボン酸 リチウム塩 (328 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (288 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (363 mg) を加え、室温で3日間攪拌した。塩化メチレン、水を加えて有機層を取り、これを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー

(ヘキサン：酢酸エチル＝1：1)で精製した。

これを飽和塩酸エタノール溶液 (5 ml) に溶かし、室温で1時間攪拌した。塩化メチレンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を塩化メチレン (5 ml) に溶かし、メタンスルホニルクロライド (105 l)、トリエチルアミン (0.5 ml) を加え、室温で15分攪拌した。水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール＝49：1) で精製し、標題化合物 (207 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.07-1.16 (3H, m), 2.67-2.90 (5H, m), 2.96 (3H, s), 3.20-3.24 (2H, m), 3.53-3.78 (4H, m), 3.95-4.04 (2H, m), 4.39, 5.04 (1H, each d,  $J$  = 14.4, 14.9 Hz), 4.55 (2H, s), 5.03, 5.95 (1H, each br s), 7.03 (1H, s), 7.31 (1H, dd,  $J$  = 8.8, 1.7 Hz), 7.47 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.76 (1H, d,  $J$  = 1.7 Hz), 12.41 (1H, s).

MS(FAB)  $m/z$  630 ( $M + H$ ) $^+$

#### 実施例 B-208

2-[カルボキシメチル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチルスルホニル4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B-77 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.32-3.74 (14H, m), 4.38, 5.37 (1H, each d,  $J$  = 12.2, 12.4 Hz), 4.54 (2H, s), 5.00, 5.83 (1H, each br s), 7.02 (1H, s), 7.30 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.47 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.75 (1H, s), 12.51 (1H, s).

HRMS(FAB)  $m/z$  602.0612 ( $M + H$ ) $^+$  (calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_7\text{ClS}_3$  602.0605).

#### 実施例 B-209

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[N-(メチルスルホニル)カルバモイル]メチル]-1-[(6-メチルスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン

2-[カルボキシメチル]-4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチルスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン (115 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶かし、カルボニルジイミダゾール (58 mg) を加え、2時間加熱還流した。室温に冷却し、メタンスルホンアミド (34 mg)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (55 mg) を加え、1.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を塩化メチレンに溶かし、水、0.2規定塩酸、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を分取用TLCで精製 (塩化メチレン：メタノール＝9：1) した。溶媒を減圧下留去し、得られた固体をエーテルで洗浄し、無色固体として標題化合物 (62 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.50-3.56 (15H, m), 3.65-3.77 (2H, m), 4.40, 5.40 (1H, each d,  $J = 15.4, 11.8$  Hz), 4.55 (2H, s), 5.10, 5.98 (1H, each br s), 7.04 (1H, s), 7.31 (1H, d,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 11.88 (1H, s), 12.44 (1H, s).

MS(FAB)  $m/z$  602 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 実施例B-210

1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (1.89 g) の $N,N$ -ジメチルホルムアミド (40 ml) 溶液に1-[(6-クロロベンゾ[b]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジン (2.50 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (1.20 g) 及び塩酸 1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エ

チルカルボジイミド (1.70 g) を室温にて加えた。2日間攪拌後、反応混液に酢酸エチル (200 ml) 及び水 (1.0 l) を加え分液後、水層を酢酸エチル (2 x 150 ml) で抽出した。有機層を合わせて、水 (1.0 l) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル200 g, 塩化メチレン: 酢酸エチル = 7 : 1 → 1 : 1) を用いて精製し、淡黄色泡状物質として1-[[6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを得た。得られたボック体の塩化メチレン (15 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (15 ml) を室温にて加え、10分間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、残渣を得た。この残渣に塩化メチレン (50 ml) 及び 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 ml) を加え分液し、水層を塩化メチレン (6 x 25 ml) で抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100 g, 塩化メチレン: メタノール = 25 : 1 → 10 : 1) を用いて精製し、淡褐色固体として標題化合物 (754 mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.67 (2H, t, *J* = 5.7 Hz), 2.96 (2H, t, *J* = 5.7 Hz), 3.18 (4H, t, *J* = 4.9 Hz), 3.31 (1H, s), 3.77 (2H, br s), 3.90 (2H, s), 4.44 (2H, br s), 7.57 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.09 (1H, s), 8.31 (1H, d, *J* = 2.0 Hz).

MS (FAB) *m/z* 483 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 実施例 B-211

1-[(6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[[6-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

1-[(6-クロロベンゾ[*b*]チエン-2-イル)スルホニル]-4-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン (200 mg) の $N,N$ -ジメチルホ

ルムアミド (2.0 ml) に、4-ブロモピリジン (87.0 mg) 及びトリエチルアミン (150  $\mu$ l) を室温にて加え、120 °Cで12時間加熱攪拌した。反応液を濃縮後、塩化メチレン (20 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、及び水 (50 ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (4 x 20 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 20:1) を用いて精製後、さらに分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン:アセトン: メタノール = 15:5:1) を用いて精製し、さらにこれを塩化メチレン、メタノール、1規定塩酸に溶解し、減圧下濃縮、乾燥し、標題化合物 (56.5 mg) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.97 (2H, t,  $J$  = 5.6 Hz), 3.17 (4H, br s), 3.77 (2H, br s), 4.05 (2H, t,  $J$  = 5.6 Hz), 4.41 (2H, br s), 5.01 (2H, s), 7.31 (2H, br s), 7.56 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 8.05 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 8.08 (1H, s), 8.30 (2H, s), 8.32 (1H, s), 13.70 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  560 ( $M + H$ ) $^+$ .

#### 実施例 B-212

2-(メトキシカルボニルメチル)-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[[5-(トリメチルシリルエチニル)インドール-2-イル]スルホニル]ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.26 (9H, s), 2.49 (3H, s), 2.53-2.68 (1H, m), 2.74 (1H, dd,  $J$  = 12.0, 2.7 Hz), 2.77-2.83 (3H, m), 2.87 (2H, br s), 3.00 (1H, dd,  $J$  = 15.8, 8.7 Hz), 3.11-3.26 (1/2H, br), 3.39-3.54 (1/2H, br), 3.59-3.67 (5H, m), 3.72-3.96 (2H, m), 4.61 (1/2H, br d,  $J$  = 13.2 Hz), 5.22 (1/2H, br s), 5.71 (1/2H, br d,  $J$  = 13.2 Hz), 6.16 (1/2H, br s), 6.97 (1H, s), 7.34 (1H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 7.43 (1H, dd,  $J$  = 8.6, 1.5 Hz), 7.81 (1H, s), 9.35 (1H, br d,  $J$  = 11.0 Hz).

MS (FAB)  $m/z$  614 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

実施例 B-213

4-[(5-エチニルインドール-2-イル)スルホニル]-2-(メトキシカルボニルメチル)-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B-104 と同様の方法により合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.49 (3H, s), 2.53-2.95 (7H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 3.04 (1H, s), 3.20 (1/2H, br t,  $J = 11.6$  Hz), 3.46 (1/2H, br t,  $J = 11.6$  Hz), 3.59-3.75 (5H, m), 3.75-3.97 (2H, m), 4.62 (1/2H, br d,  $J = 12.8$  Hz), 5.22 (1/2H, br s), 5.73 (1/2H, br d,  $J = 13.6$  Hz), 6.18 (1/2H, br s), 7.00 (1H, s), 7.37 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.45 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.2$  Hz), 7.85 (1H, s), 9.28 (1H, br d,  $J = 13.2$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  542 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

実施例 B-214

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[2-[(モルホリン-4-イル)スルホニル]エチル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-182 と同様の方法で合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.10-2.40 (2H, m), 2.50-2.80 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.00-3.30 (8H, m), 3.30-3.90 (9H, s), 4.30-4.90 (3H, m), 5.30-5.50 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.31 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.5$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 11.42 (1H, br), 12.45 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  657 [ $(M + H)^+$ , Cl<sup>35</sup>], 659 [ $(M + H)^+$ , Cl<sup>37</sup>].

実施例 B-215

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-エトキシカルボニルエチル)-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15-1.25 (3H, m), 1.40-1.80 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.25-2.45 (3H, m), 2.49 (3H, s), 2.50-3.55 (6H, m), 3.67 (2H, s), 3.70-3.90 (2H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 4.55-6.10 (2H, m), 6.95 (1H, s), 7.30-7.40 (2H, m), 7.65 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 9.03 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$  580  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 582  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 実施例 B-216

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[[2-(モルホリン-4-イル)カルボニル]エチル]ピペラジン 塩酸塩

参考例 319 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.85-2.00 (1H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.00-3.80 (14H, m), 4.25-5.55 (5H, m), 7.02 (1H, s), 7.30 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 11.45 (1H, br s), 12.43 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  621  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{35}]$ , 623  $[(M + H)^+, \text{Cl}^{37}]$ .

#### 実施例 B-217

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[[2-( $N,N$ -ジメチルアミノカルボニル)エチル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

参考例 319 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.85-2.00 (1H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.50-2.65 (1H, m), 2.70-3.80 (17H, m), 4.30-5.55 (4H, m), 7.02 (1H, s), 7.29 (1H, dd,  $J = 8.8$ , 2.0 Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 11.49 (1H, br s), 12.44 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  579 [(M + H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 581 [(M + H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

#### 実施例 B-218

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-(2-シアノエチル)-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 B-182 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.90-2.18 (2H, m), 2.20-2.90 (4H, m), 2.90 (3H, s), 3.12 (2H, br s), 3.21-3.82 (6H, m), 4.30-4.85 (2H, m), 5.31-5.43 (0.5H, m), 5.55-5.70 (0.5H, m), 7.02 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.31 (1H, dd,  $J = 8.9$ , 2.1 Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 11.18 (1H, br s), 12.44 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  533 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 535 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

#### 実施例 B-219

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6,6-エチレンジオキシ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.93 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 2.73-3.32 (10H, m), 3.73 (1H, br s), 3.93 (4H, s), 3.95 (1H, br s), 6.97, 7.03 (1H, s), 7.30 (1H, dd,  $J = 8.8$ , 2.2 Hz), 7.45-7.47 (1H, m), 7.76 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  523 [(M + H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 525 [(M + H) $^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].



## 実施例 B-220

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン

300 mLのナスフラスコに 1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(6,6-エチレンジオキシ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン (740 mg) を加えメタノール (150 mL) に溶解し、 $\mu$ -トルエンスルホン酸一水和物 (100 mg) を加え加熱還流した。16時間後反応を停止し、溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 75 g, 酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) に付し、淡黄色アモルファス状固体として標題化合物 (110 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.76 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.18 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.19-3.22 (6H, m), 3.65 (2H, s), 3.89 (1H, br s), 4.59 (1H, br s), 6.97 (1H, s), 7.31-7.39 (2H, m), 7.66 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$  479  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 481  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

## 実施例 B-221

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-4-[(4,5-ジヒドロ-7H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例 B-62 と同様の方法により合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.82 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 3.12 (4H, t,  $J = 4.9$  Hz), 3.28-3.35 (2H, m), 3.73 (1H, br s), 3.93 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 4.39 (1H, br s), 4.79 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.30 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.2$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.76 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  467  $[(M + H)^+, \text{C}^{135}]$ , 469  $[(M + H)^+, \text{C}^{137}]$ .

## 実施例 B-222

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-[[N-(フェニルスルホニル)カルバモイル]メチル]ピペラジン 塩酸塩

実施例B-62と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.52-3.77 (12H, m), 3.88-4.20 (2H, m), 4.24-4.48 (1.5H, m), 4.52-4.75 (1H, m), 5.00 (0.5H, m), 5.23-5.32 (0.5H, m), 5.57 (0.25H, br s), 5.79 (0.25H, br s), 6.97 (1H, s), 7.28 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.49-7.53 (1H, m), 7.61 (2H, br s), 7.72 (1H, s), 7.85 (2H, br s), 11.54-11.98 (1H, m), 12.20-12.50 (2H, m).  
MS (FAB)  $m/z$  677 [(M + H) $^+$ , Cl $^{35}$ ], 679 [(M + H) $^+$ , Cl $^{37}$ ].

#### 実施例B-223

1-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(N-メチル-N-メチルスルホニルカルバモイル)メチル]-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例B-62と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.12-4.53 (21H, m), 3.75-3.82 (0.5H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 5.09 (0.5H, br s), 5.32-5.49 (0.5H, m), 5.85 (0.5H, br s), 7.02 (1H, s), 7.30 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.75 (1H, s), 12.44 (1H, br s).  
MS (FAB)  $m/z$  629 [(M + H) $^+$ , Cl $^{35}$ ], 631 [(M + H) $^+$ , Cl $^{37}$ ].

#### 実施例B-224

4-[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]-2-[(2-メチルスルホニルヒドラジノ)カルボニルメチル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例B-62と同様の方法により合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.10-4.60 (17H, m), 5.10-5.25 (1.5H, m), 5.40-5.55 (1H, m),

5.90 (0.5H, br s), 6.11-6.20 (0.5H, m), 6.74 (0.5H, br s), 7.81 (1H, s), 8.10 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.27 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.56 (1H, s), 10.15-10.25 (1H, m), 11.08 (1H, s), 11.99 (1H, s), 13.22 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  630  $[(M + H)^+, Cl^{35}]$ , 632  $[(M + H)^+, Cl^{37}]$ .

#### 実施例 B-225

1-[[5(6)-クロロベンズイミダゾール-2-イル]スルホニル]-4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボン酸リチウム塩 (153 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (3.0 ml) に、1-[[5(6)-クロロベンズイミダゾール-2-イル]スルホニル]ピペラジン (255 mg)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (11 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド (148 mg) を順次加え、室温で 28 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、ジクロロメタン、飽和塩化ナトリウム水溶液を加えて二層にし、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=20:1) で精製後、エタノール (2 ml)、1 規定塩酸エタノール溶液 (1.5 ml) を加えて濃縮、乾燥させ標題化合物 (168 mg) を無色アモルファスとして得た。

IR (KBr)  $cm^{-1}$  1622, 1429, 1365, 1279, 1157, 1055, 1005, 970, 939, 922.

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , 2.90 (3H, s), 3.03-4.00 (10H, br), 4.40 (3H, br s), 4.63-4.77 (1H, m), 7.40 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 7.72 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.78 (1H, s), 11.48-11.65 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$  481  $[(M + H)^+, C^{135}]$ , 483  $[(M + H)^+, C^{137}]$ .

〔試験例 1〕 F X a 阻害作用（I C 5 0 値）の測定

9 6 穴マイクロプレートに検体溶液 1 0  $\mu$  l、1 0 0 m M トリス・2 0 0 m M 塩化ナトリウム・0. 2 % B S A（p H 7. 4）緩衝液 4 0  $\mu$  l、0. 0 5 U / m l ヒト F X a（コスモバイオー E R L H F X a - 1 0 1 1、測定用緩衝液で溶解および希釈）1 0  $\mu$  l を分注し、7 5 0  $\mu$  M S 2 2 2 2（C h r o m o g e n i x 社）4 0 m l を加え、室温で 4 0 5 n m における吸光度の増加（m O D / m i n）を測定した。以下の式により、各検体の阻害 % を求め、対数確率紙の横軸に検体最終濃度、縦軸に阻害 % をプロットし、5 0 % 阻害濃度（I C 5 0）を求めた。

$$\text{阻害率 (\%)} = (1 - \text{サンプルの OD} \div \text{コントロールの OD}) \times 100$$

（結果）

式（I）において、基 Q 1 - Q 2 - が無置換のピリジルフェニル基を、基 Q A が 7-クロロナフチル基、5-クロロベンゾフラニル基、6-クロロベンゾフラニル基、5-クロロベンゾチオエニル基あるいは 5-クロロ-1-メチルインドール基を構造の一部として有する化合物の F X a 活性 5 0 % 阻害濃度（I C 5 0）は 1 0 0 n M 以上であった。（表 1 参照）

表 1

実施例の化合物	F X a 活性を 5 0 % 阻害する時の 検体濃度（nM）
実施例 A - 1 の化合物	123
実施例 A - 17 の化合物	180
実施例 A - 8 3 の化合物	2800
実施例 A - 85 の化合物	1000
実施例 A - 8 6 の化合物	>10000
実施例 A - 9 1 の化合物	7000
実施例 A - 9 6 の化合物	450
実施例 A - 1 0 6 の化合物	420

実施例 A-1 の化合物のピリジルフェニル基を置換基を有するピリジルフェニル基、ピリジルピリミジニル基、ピリジルピラジニル基あるいはピリジルピリジル基にかえた化合物群の F X a 阻害作用は数倍向上した。(表 2 参照)

表 2

実施例の化合物	F X a 活性を 50 % 阻害する時の検体濃度 (nM)
実施例 A-152 の化合物	38
実施例 A-155 の化合物	28
実施例 A-123 の化合物	23
実施例 A-137 の化合物	60
実施例 A-4 の化合物	54

実施例 A-1 の化合物などの基 Q A のクロロナフチル基を 6-クロロベンゾチエニル基、5-エチニルインドリル基あるいは 5-クロロインドリル基に換えた F X a 阻害作用の面で特に優れていた。(表 3 参照)

表 3

実施例の化合物	F X a 活性を 50 % 阻害する時の検体濃度 (nM)
実施例 A-90 の化合物	16
実施例 A-101 の化合物	9.5
実施例 A-103 の化合物	27
実施例 A-181 の化合物	15
実施例 A-97 の化合物	82
実施例 A-98 化合物	125

基 Q 1-Q 2 がピリジルフェニル基を意味する化合物の場合、ピリジン環上の窒素原子が N-オキシド化され、基 Q A が 6-クロロベンゾ

チエニル基、5-エチニルインドリル基あるいは5-クロロインドリル基である化合物では、飛躍的にF X a 阻害作用が向上した。(表4 参照)

表 4

実施例の化合物	F X a 活性を 50 % 阻害する時の検体濃度 (nM)
実施例 A-107 の化合物	4.7
実施例 A-117 の化合物	10.5
実施例 A-109 の化合物	6.9
実施例 A-116 の化合物	8.6
実施例 A-181 の化合物	2.9
実施例 A-120 の化合物	14

基 Q1-Q2 がピリジルピリミジニル基、ピリジルピラジニル基あるいはピリジルチアゾリル基等のヘテロアリール基を、QA が6-クロロベンゾチエニル基、6-エチニルベンゾチエニル基、5-クロロインドリル基あるいは5-エチニルインドリル基を意味する化合物のに F X a 阻害作用が向上した。(表5 参照)

表 5

実施例の化合物	F X a 活性を 50 % 阻害する時の検体濃度 (nM)
実施例 A-132 の化合物	5.6
実施例 A-133 の化合物	10
実施例 A-105 の化合物	2.4
実施例 A-134 の化合物	4.6
実施例 A-138 の化合物	5
実施例 A-140 の化合物	6.8
実施例 A-131 の化合物	19
実施例 A-135 の化合物	14

実施例 A-183 の化合物	4.7
実施例 A-185 の化合物	6.3
実施例 A-186 の化合物	1.9
実施例 A-229 の化合物	1.6
実施例 A-231 の化合物	2.3
実施例 A-239 の化合物	3.5
実施例 A-216 の化合物	15
実施例 A-296 の化合物	1.3

基 Q 3 に一つあるいは 2 つの置換基が導入された化合物は強い F X a 阻害活性を示した。(表 6 参照)

表 6

実施例の化合物	F X a 活性を 50 % 阻害する時の検体濃度 (nM)
実施例 A-130 の化合物	3.6
実施例 A-173 の化合物	10
実施例 A-105 の化合物	20
実施例 A-224 の化合物	7.6
実施例 A-259 の化合物	3.5
実施例 A-277 の化合物	2.7
実施例 A-279 の化合物	10
実施例 A-293 の化合物	1.9
実施例 A-298 の化合物	0.7

また、実施例 B-32、B-54、B-61、B-63、B-99 の化合物は、それぞれ F X a 50 % 阻害濃度、20 nM、5.0 nM、30 nM、12.5 nM、1.7 nM を示した。

#### [試験例 2] トロンビン阻害作用 (IC<sub>50</sub> 値) の測定

96 穴マイクロプレートに検体溶液 10  $\mu$ l、100 mM トリス・200 mM 塩化ナトリウム・0.2 % BSA (pH 7.4) 緩衝液 40  $\mu$

1、4 U/ml ヒトトロンビン (Sigma Chemical 社、測定用緩衝液で溶解および希釈) 10  $\mu$ l を分注し、500  $\mu$ M S2266 (Chromogenix 社) 40  $\mu$ l を加え、室温で405 nm における吸光度の増加 (mOD/min) を測定した。以下の式により各検体の阻害%を求め、対数確率紙の横軸に検体最終濃度、縦軸に阻害%をプロットし、50%阻害濃度を求めた。

$$\text{阻害率 (\%)} = (1 - \text{サンプルのOD} \div \text{コントロールのOD}) \times 100$$

ピリジルピリミジニル基あるいはピリジルピラジニル基等のヘテロアリアル基を有する化合物、または6-クロロベンゾチエニル基、6-エチニルベンゾチエニル基、5-エチニルインドリル基あるいは5-クロロインドリル基等を構造中に有する化合物、あるいはピリジルピリミジニル基あるいはピリジルピラジニル基等のヘテロアリアル基にあわせて6-クロロベンゾチエニル基、6-エチニルベンゾチエニル基、5-エチニルインドリル基あるいは5-クロロインドリル基等を構造中に有する化合物のトロンビン活性阻害作用は Xa 活性阻害さように比べて極めて弱かった。(表7、表8参照)

表7

実施例の化合物	トロンビン活性を50%阻害する時の検体濃度 (nM)
実施例A-117の化合物	4100
実施例A-137の化合物	4100
実施例A-123の化合物	16000
実施例A-109の化合物	1550
実施例A-132の化合物	>100000
実施例A-133の化合物	7700



実施例 A-216 の化合物	>50000
----------------	--------

表 8

実施例の化合物	トロンビン活性を 50% 阻害する時の検体濃度 (nM)
実施例 A-105 の化合物	19000
実施例 A-134 の化合物	10200
実施例 A-138 の化合物	5900
実施例 A-140 の化合物	1370
実施例 A-103 の化合物	2220

実施例 B-54 の化合物のトロンビン 50% 阻害濃度は  $1.05 \mu\text{M}$  であった。

〔試験例 3〕凝固時間延長作用の測定（プロトロンビン時間の測定）

血漿  $20 \mu\text{l}$  と検体溶液  $20 \mu\text{l}$  を混合し、シンプラスチン（Organon Teknika 社） $40 \text{ml}$  を加えて凝固時間を測定する。血漿の凝固時間を 2 倍に延長する検体の濃度（CT2）を求めて抗凝固作用の指標とした。

実施例 33 の化合物は  $0.35 \mu\text{M}$  の CT2 を示した。

〔試験例 4〕経口投与試験

1) 方法

検体を 0.5% (w/v) メチルセルロース溶液に溶解または懸濁し、一晩絶食した 8~11 週齢のラット（Wistar 系雄性ラット（日本エスエルシー株式会社））に経口投与（ $10 \text{ml/kg}$ ）した。検体投与後適宜、ハロセン麻酔下、頸静脈より 1/10 容 3.13% (w/v) クエン酸ナトリウム加血液を採取し、採血時以外はラットを覚醒させた。

また、6時間後採血の後に給餌を再開した。各血液サンプルから遠心により血漿を分離し、血中抗FXa活性およびプロトロンビン時間延長作用を測定した。

## 2) 測定方法

### 2-1) 血漿中抗FXa活性の測定

96穴プレートに血漿5 $\mu$ lを分注し、100mMトリス・200mM塩化ナトリウム・0.2%BSA(pH7.4)緩衝液、水および0.1U/mlヒトファクターXa溶液(測定用緩衝液で溶解および希釈)の8:1:2の混合物を55 $\mu$ l、750 $\mu$ M S-2222 40 $\mu$ lを添加した。プレートミキサーで10秒間攪拌後、405nmにおける吸光度の増加(mOD/min)を室温で測定した。阻害率の算出は以下のように行なった。

$$\text{阻害率}(\%) = (1 - \text{サンプルのOD} \div \text{サンプルの採血時間に対応するコントロールのODの平均値}) \times 100$$

### 2-2) 経口投与における凝固時間延長作用の測定(プロトロンビン時間の測定)

血漿20 $\mu$ lにシンプラスチン(Organon Teknika社、USA)40 $\mu$ lを加え凝固時間を測定した。検体投与前のプロトロンビン時間に対する、検体投与後のプロトロンビン時間の比を凝固時間延長作用の指標とした。

## 3) 結果

実施例A-60の化合物は、検体30mg/kg経口投与1時間後に血漿中抗FXa活性70%を示し、プロトロンビン時間を1.18倍に

延長した。

実施例 B-36 の化合物は、検体 30 mg/kg 経口投与 1 時間後に血漿中抗 FXa 活性 68 % を示し、プロトロンビン時間を延長した。

〔試験例 5〕組織トロンボプラスチン誘導ラット DIC モデルにおける抗血栓効果試験法

ラットをハロセン麻酔し、頸静脈から 1/10 容 3.13 % (w/v) クエン酸ナトリウムを用いて採血（血小板数、抗 FXa 活性、TAT 測定用）した後、検体を経口投与した。検体投与後の適当な時間にネプタール（50 mg/ml ペントバルビタール ナトリウム、Abbott Laboratories,）により腹腔内麻酔（1 ml/kg）し、0.2 U/ml の組織トロンボプラスチン（Thromboplastin C plus、Dade Diagnostics of P. R. Inc.,）を 2.5~3.0 ml/kg/min で 1 分間大腿静脈から静注し、10 分後に頸静脈から採血（血小板数、抗 FXa 活性測定用）し、さらに 20 分後に頸静脈より採血（TAT 測定用）を行なった。各血液サンプルの血小板数、血漿中抗 FXa 活性および TAT 濃度の測定を行った。血小板数は自動血球計算機にて測定し、血漿中抗 FXa 活性の測定方法は、試験例 7 の方法と同じである。

また、TAT（Thrombin-anti Thrombin=複合体）の測定は、Enzygnost R TAT micro kit（ベーリングベルケ社製）を用いて行なった。

実施例 B-36 の化合物 30 mg/kg を経口投与することにより、明確な血漿中抗 Xa 作用が認められ、血小板数の減少と TAT 濃度の上昇が抑制された（組織トロンボプラスチン投与は検体投与 1 時間後）。

### 産業上の利用可能性

本発明化合物は、特異的かつ優れたF X a 阻害作用を有し、血液凝固抑制剤、血栓・塞栓の予防および／または治療剤として有用である。

従って、本発明の医薬を用いれば血栓並びに塞栓によって引き起こされる各種疾病、例えば脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁置換後の血栓形成、血行再建後の再閉塞、体外循環時の血栓形成、採血時の血液凝固などを治療又は予防することができる。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 (I)



[式中、 $Q^1$  は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性の縮合環基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の3環性の縮合環基を意味する。

$Q^2$  は単結合、酸素原子、硫黄原子、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルケニレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニレン基、

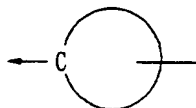
基- $N(R^1) - CO -$

(基中、 $R^1$  は水素原子またはアルキル基を意味する。)、

基- $N(R^2) - (CH_2)_m -$

(基中、 $R^2$  は水素原子またはアルキル基を意味し、 $m$ は0～6の整数を意味する。)、または

基



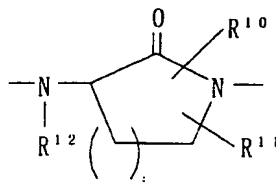
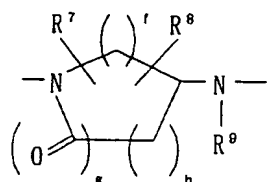
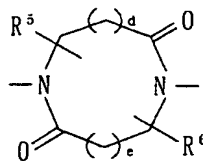
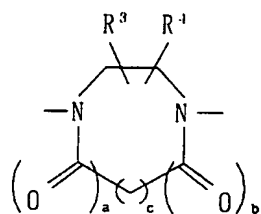
(この基は、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、

置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基、または

置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性の縮合環基を意味

する。←Cはこの基の炭素原子が $Q^1$ と結合することを示す。)を意味する。

$Q^3$  は以下のいずれかの基を意味する。



(これらの基中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ が結合する炭素原子が窒素原子に隣り合わないときは、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、

アルキル基、

アルコキシル基、

アルコシアルキル基、

アルコシアルキルオキシ基、

ヒドロシアルキル基、

ヒドロシアルキルオキシ基、

ヒドロシアルキルカルボニル基、

ヒドロシアルキルスルホニル基、

ホルミル基、

ホルミルアルキル基、

ホルミルアルキルカルボニル基、

ホルミルアルキルスルホニル基、

アルキルカルボニル基、

アルキルスルホニル基、  
アルキルカルボニルアルキル基、  
アルキルスルホニルアルキル基、  
カルボキシル基、  
カルボキシアルキル基、  
カルボキシアルキルオキシ基  
カルボキシアルキルカルボニル基、  
カルボキシアルキルスルホニル基、  
カルボキシアルキルカルボニルアルキル基、  
カルボキシアルキルスルホニルアルキル基、  
アルコキシカルボニル基、  
アルコキシカルボニルアルキル基、  
アルコキシカルボニルアルキルオキシ基、  
アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、  
アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、  
置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルオキシ基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニルオキシ基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキルオキシ基、

アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、

アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアリールスルホニルアミノカルボニル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノスルホニルアルキル基、

シアノアルキル基、

アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアルコキシアルキルアミノカルボニルアルキル基、

アルキルカルボニルオキシアルキル基または

基 $A^1-B^1$ -(基中、 $A^1$ は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基を意味する。 $B^1$ は単結合、カルボニル基、アルキレン基、カルボニルアルキル基、 $-O-C_1\sim C_6$ アルキレン基、 $-COO-C_1\sim C_6$ アルキレン基、基 $-NHCO-$ または基 $-NHCO-C_1\sim C_6$ アルキレン基を意味する。)を意味する。

また、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ が結合する炭素原子が窒素原子に隣り合うときはそれぞれ独立して、

水素原子、

アルキル基、

ヒドロキシアルキル基、

ヒドロキシアルキルカルボニル基、

ヒドロキシアルキルスルホニル基、

ホルミル基、



ホルミルアルキル基、  
ホルミルアルキルカルボニル基、  
ホルミルアルキルスルホニル基、  
アルキルカルボニル基、  
アルキルスルホニル基、  
アルキルカルボニルアルキル基、  
アルキルスルホニルアルキル基、  
カルボキシル基、  
カルボキシアルキル基、  
カルボキシアルキルカルボニル基、  
カルボキシアルキルスルホニル基、  
カルボキシアルキルカルボニルアルキル基、  
カルボキシアルキルスルホニルアルキル基、  
アルコキシアルキル基、  
アルコキシカルボニル基、  
アルコキシカルボニルアルキル基、  
アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、  
アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基、  
アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、

アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアリールスルホニルアミノカルボニル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノスルホニルアルキル基、

シアノアルキル基、

アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアルコキシアルキルアミノカルボニルアルキル基、

アルキルカルボニルオキシアルキル基または

基 $A^2-B^2-$ （基中、 $A^2$ は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基を意味する。 $B^2$ は単結合、カルボニル基、アルキレン基、カルボニルアルキル基、 $-O-C_1\sim C_6$ アルキレン基、 $-COO-C_1\sim C_6$ アルキレン基、基 $-NHCO-$ または基 $-NHCO-C_1\sim C_6$ アルキレン基を意味する。）を意味する。

また、 $R^3$  および  $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は環を構成する炭素原子とともに一緒になって置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基を意味してもよく、

$R^9$  および  $R^{12}$  はそれぞれ独立して、

水素原子、

アルキル基、

ヒドロキシアルキル基、

ヒドロキシアルキルカルボニル基、

ヒドロキシアルキルスルホニル基、

アルコキシル基、

アルコキシアルキル基、

アルコキシアルキルカルボニル基、  
アルコキシアルキルスルホニル基、  
ホルミル基、  
ホルミルアルキル基、  
ホルミルアルキルカルボニル基、  
ホルミルアルキルスルホニル基、  
アルキルカルボニル基、  
アルキルカルボニルアルキル基、  
アルキルスルホニル基、  
アルキルスルホニルアルキル基、  
カルボキシアルキル基、  
カルボキシアルキルカルボニル基、  
カルボキシアルキルスルホニル基、  
カルボキシアルキルカルボニルアルキル基、  
カルボキシアルキルスルホニルアルキル基、  
アルコキシカルボニル基、  
アルコキシカルボニルアルキル基、  
アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、  
アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、  
置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルオキシ基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニル基、  
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルオキシ

シカルボニル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルオキシアルキル基、

アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、

アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアリールスルホニルアミノカルボニル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノスルホニルアルキル基、

シアノアルキル基、

アミノ基部分に置換基を1個有することもあるアルコキシアルキルアミノカルボニルアルキル基、または

アルキルカルボニルオキシアルキル基を意味する。

また、 $R^9$  は  $R^7$  または  $R^8$  と一緒になって環を構成する炭素原子と  $R^9$  が結合する窒素原子とともに、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基を意味してもよい。

また、 $R^{12}$  は  $R^{10}$  または  $R^{11}$  と一緒になって環を構成する炭素原子と  $R^{12}$  が結合する窒素原子とともに、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基を意味してもよい。

a、b、d、e および g はそれぞれ独立して、0 または 1 の整数を意味する。c は 0 から 3 の整数を意味する。f、h および i はそれぞれ独立して、1 から 3 の整数を意味する。ただし、a と b と c の和は 2 または 3 の整数を意味し、d および e の和は 0 または 1 の整数を意味し、f と g と h の和は 3 から 5 の整数を意味

する。)

$Q^A$  は置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性の縮合環基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の3環性の縮合環基、基  $Ar-C(H)=N-$  (基中、 $Ar$  は置換基を有することもあるアリール基を意味する。) または基  $Het-C(H)=N-$  (基中、 $Het$  は置換基を有することもあるヘテロアリール基を意味する。) を意味する。

$T^1$  はカルボニル基、

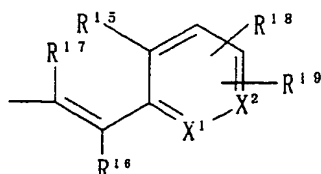
基  $-CH(R^{13})-$

(基中、 $R^{13}$  は水素原子、アルキル基、水酸基が保護されることもあるヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基またはアミノ基部分に置換基(保護基)を有することもあるアミノアルキル基を意味する。) または

基  $-C(=NOR^{14})-$  または  $-C(=N-NHR^{14'})-$

(基中、 $R^{14}$  および  $R^{14'}$  はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基またはアミノ基部分に置換基を有することもあるアミノアルキル基を意味する。) を意味する。] で表されるスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物。

2. 式(I)中、 $Q^A$  が以下のいずれかの基を意味するものである請求項1に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物。



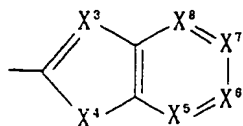
[基中、 $R^{15}$ は水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシル基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルキルカルボニルオキシ基、または基 $A^3-B^3-$

(基中、 $A^3$ は置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基を意味する。 $B^3$ は単結合、カルボニル基、アルキレン基、カルボニルアルキル基、カルボニルアルキルオキシ基、またはアルキレンカルボニルオキシ基を意味する。)を意味する。

$R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、水酸基が保護されることもあるヒドロキシアルキル基またはアルコキシアルキル基を意味する。また、 $R^{16}$ または $R^{17}$ は、 $R^{16}$ と一緒に炭素数1～3のアルキレン基またはアルケニレン基を意味してもよい。

$R^{18}$ および $R^{19}$ はそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲンアルキル基、アルキル基、アルコキシル基、アルケニル基、保護基としてアルキルシリル基が置換することもあるアルキニル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、アミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基またはアルコキシカルボニルアミジノ基を意味する(ただし、 $R^{18}$ および $R^{19}$ は同時に水素原子であることはない。)

$X^1$  および  $X^2$  はそれぞれ独立してメチン基または窒素原子を意味する。]



[基中、 $X^3$ は窒素原子または

基 = C (R<sup>100</sup>) -

(基中、R<sup>100</sup> は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、ニトロ基、保護基を有することもあるアミノ基またはアミノ基部分に保護基を有することもあるアミノアルキル基を意味する。) を意味する。

X<sup>4</sup> は酸素原子、硫黄原子または

基 - N (R<sup>101</sup>) -

(基中、R<sup>101</sup> は水素原子、アルキル基、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルキルスルホニル基またはアリールスルホニル基を意味する。) を意味する。

X<sup>5</sup> および X<sup>8</sup> はそれぞれ独立して窒素原子または

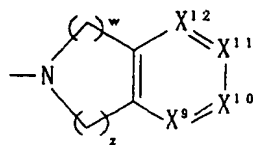
基 - C (R<sup>102</sup>) -

(基中、R<sup>102</sup> は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。) を意味する。

X<sup>6</sup> および X<sup>7</sup> はそれぞれ独立して窒素原子または

基 - C (R<sup>103</sup>) -

(基中、R<sup>103</sup> は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、保護基としてアルキルシリル基が置換することもあるアルキニル基、シアノ基、アミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基またはアルコキシカルボニルアミジノ基を意味する。)]



[基中、X<sup>9</sup> および X<sup>12</sup> はそれぞれ独立して窒素原子または  
基 - C (R<sup>104</sup>) -

(基中、 $R^{104}$  は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。)を意味する。

$X^{10}$ および $X^{11}$ はそれぞれ独立して窒素原子または

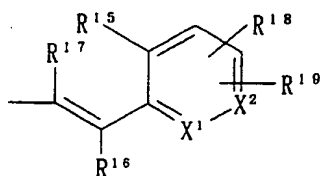
基- $C(R^{105})$ -

(基中、 $R^{105}$  は、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アルキル基、アルコキシル基、アルケニル基、保護基としてアルキルシリル基が置換することもあるアルキニル基、シアノ基、アミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基またはアルコキシカルボニルアミジノ基を意味する。)

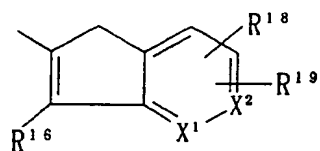
$w$ および $z$ はそれぞれ独立して1または2の整数を意味する。]

3. 一般式(1)における

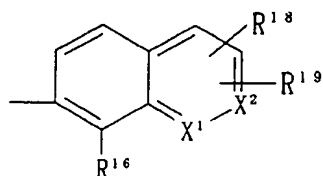
基



が、



または



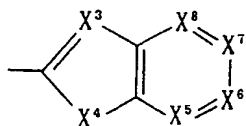
[上記基中、 $R^{16}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $X^1$  および $X^2$  は前記に同じ。]



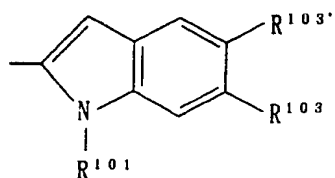
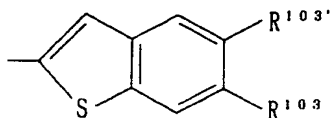
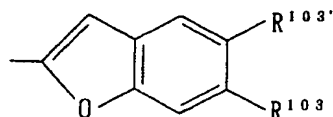
を意味するものである請求項 2 記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物。

4.  $R^{18}$  がハロゲン原子またエチニル基を意味するものである請求項 2 または 3 に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物。

5. 一般式 (I) における  
基



が、以下の基のいずれかのものを意味するものである請求項 2 記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物。



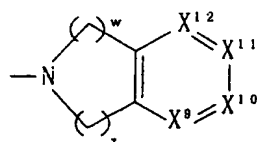
[上記基中、 $R^{101}$  および  $R^{103}$  は前記に同じ。 $R^{103'}$  は  $R^{103}$  と同様のものを意味する。]

6.  $R^{103}$  または  $R^{103'}$  のどちらか一方がハロゲン原子またエチニル基を意味するものである請求項 5 に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和

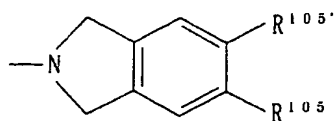
物。

7. 一般式 (I) における

基



が

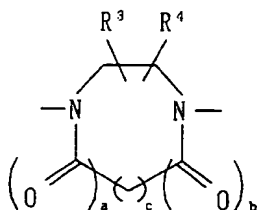


[基中、 $R^{105}$  は前記に同じ。 $R^{1057}$ は $R^{105}$  と同様のものを意味する。]

を意味するものである請求項 2 記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物。

8.  $R^{105}$  または $R^{1057}$  のどちらか一方がハロゲン原子またエチニル基を意味するものである請求項 7 に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物。

9.  $Q^3$  が基



[基中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $a$ 、 $b$ および $c$ は前記に同じ。]

を意味するものである請求項 1 ～請求項 8 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物。

10.  $T^1$  がカルボニル基または基  $-CH(R^{13})-$  (基中、 $R^{13}$  は前記に同じ。) を意味するものである請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物。

11.  $Q^1$  が、置換基を有することもあるシクロペンチル基、置換基を有することもあるシクロヘキシル基、置換基を有することもあるシクロペンテニル基、置換基を有することもあるシクロヘキセニル基、置換基を有することもあるフェニル基、置換基を有することもあるピロリジニル基、置換基を有することもあるピペリジニル基、置換基を有することもあるイミダゾリル基、置換基を有することもあるチアゾリル基、置換基を有することもあるチアジアゾリル基、置換基を有することもあるピリジル基、置換基を有することもあるピリミジニル基、置換基を有することもあるピリダジニル基、置換基を有することもあるチアゾリジニル基、置換基を有することもあるモルホリニル基、置換基を有することもあるピペラジニル基、置換基を有することもあるチオモルホリニル基、置換基を有することもあるピロリル基、置換基を有することもあるチエニル基、置換基を有することもあるフラニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピリミジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフラニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエニル基、置換基を有することもあるスルホラニル基、置換基を有することもあるイミダゾリニル基、置換基を有することもあるチアゾリニル基、置換基を有することもあるオキサゾリル基、置換基を有することもあるオキサジアジニル基、置換基を有することもあるトリアジニル基、置換基を有することもあるテトラジニル基、置換基を有することもあるピラジニル基、置換基を有することもあるピラゾリル基、置換基を有することもあるピラゾリニル基、置換基を有することもあるピラゾリジニル基、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有する

こともあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、または置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基である請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物。

12. 請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬。

13. 請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする活性化血液凝固第 X 因子阻害剤。

14. 請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする血液凝固抑制剤。

15. 請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする血栓または塞栓の予防および／または治療剤。

16. 請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁置換後の血栓形成、血行再建後の再閉塞、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防および／または治療剤。

17. 請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

18. 請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物の医薬としての使用。

19. 請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物の活性化血液凝固第 X 因子阻害剤としての使用。

20. 請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載のスルホニル誘導体、その塩または

それらの溶媒和物の血液凝固抑制剤としての使用。

21. 請求項1～11のいずれか1項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物の血栓または塞栓の予防および／または治療剤としての使用。

22. 請求項1～11のいずれか1項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物の脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁置換後の血栓形成、血行再建後の再閉塞、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防および／または治療剤としての使用。

23. 請求項1～11のいずれか1項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする活性化血液凝固第X因子に起因する疾患の処置方法。

24. 請求項1～11のいずれか1項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする血液凝固抑制を目的とする処置方法。

25. 請求項1～11のいずれか1項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする血栓または塞栓の処置方法。

26. 請求項1～11のいずれか1項に記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁置換後の血栓形成、血行再建後の再閉塞、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の処置方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04344

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl. <sup>6</sup> C07D207/04, 213/56, 295/22, 209/44, 417/12, 409/04, 333/68, 401/04, 405/04, 239/48, 277/28, 07/85, 495/04, 491/048, 513/04, 498/04, 233/64, 211/34, 233/26, 217/26, 217/26, 215/48, 235/08, 471/04, A61K31/44, 31/495, 31/55, 31/505, 31/535, 31/445, 31/53, 31/54, 31/435, 31/415, 31/47 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. <sup>6</sup> C07D207/04, 213/56, 295/22, 209/44, 417/12, 409/04, 333/68, 401/04, 405/04, 239/48, 277/28, 307/85, 495/04, 491/048, 513/04, 498/04, 233/64, 211/34, 233/26, 217/26, 217/26, 215/48, 235/08, 471/04, A61K31/44, 31/495, 31/55, 31/505, 31/535, 31/445, 31/53, 31/54, 31/435, 31/415, 31/47 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 96/40679, A1 (RHONE-POULENC RORER PHARMACEUTICALS INC.), 19 December, 1996 (19.12.96) & EP, 853618, A1 & US, 5612353, A & JP, 11507368, A & CN, 1190395, A	1-22
X	WO, 96/10022, A1 (ZENECA LIMITED), 04 April, 1996 (04.04.96) & EP, 783500, A1 & US, 5965559, A & JP, 10506122, A	1-22
X	WO, 98/21188, A1 (ZENECA LIMITED), 22 May, 1998 (22.05.98) & EP, 937048, A1 & AU, 9748748, A1	1-22
X	WO, 97/29104, A1 (ZENECA LIMITED), 14 August, 1997 (14.08.97) & EP, 880516, A1 & AU, 9715534, A1	1-22
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 09 November, 1999 (09.11.99)		Date of mailing of the international search report 30 November, 1999 (30.11.99)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04344

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO, 98/25611, A1 (RHONE-POULENC RORER PHARMACEUTICALS INC.), 18 June, 1998 (18.06.98) & EP, 944386, A1 & AU, 9855182, A1	1-8,10-22 9
X A	WO, 98/24784, A1 (RHONE-POULENC RORER PHARMACEUTICALS INC.), 11 June, 1998 (11.06.98) & EP, 894088, A1 & AU, 9860121, A1	1-8,10-22 9
X A	JP, 04-342579, A (Akurasu K.K.), 30 November, 1992 (30.11.92) (Family: none)	1,9-22 2-8
X A	JP, 57-040474, A (Hiroyoshi Hidaka), 06 March, 1982 (06.03.82) & EP, 46572, A2 & US, 4510307, A	1-3,9-22 4-8
X A	WO, 96/33196, A1 (ABBOTT LABORATORIES), 24 October, 1996 (24.10.96) & EP, 821685, Q1 & JP, 11-503758, A & US, 5643922, A	1,9-22 2-8
X A	US, 5654305, A (ABBOTT LABORATORIES), 05 August, 1997 (05.08.97) (Family: none)	1,9-22 2-8
X A	WO, 97/28141, A1 (PIERRE FABRE MEDICAMENT), 07 August, 1997 (07.08.97) & EP, 880512, A1	1,9-22
X A	WO, 97/28139, A1 (PIERRE FABRE MEDICAMENT), 07 August, 1997 (07.08.97) & FR, 2744450, A1	1,9-22 2-8
X A	WO, 97/03963, A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 06 February, 1997 (06.02.97) & EP, 782987, A1 & US, 58910902, A	1,2,5,9-12 3,4,6-8,13-22
X A	WO, 98/06705, A1 (ZENECA LIMITED), 19 February, 1998 (19.02.98) & EP, 925286, A1 & AU, 9737017, A1	1-4,9-12 5-8,13-22
X A	JP, 03-258763, A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 19 November, 1991 (19.11.91) (Family: none)	1,9-12 2-8,13-22
X A	JP, 02-184673, A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 19 July, 1990 (19.07.90) (Family: none)	1,9-12 2-8,13-22
X A	JP, 01-316383, A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 21 December, 1989 (21.12.89) & EP, 364598, A1	1,9-12 2-8,13-22
X A	JP, 58-49366, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 March, 1983 (23.03.83) (Family: none)	1,9-12 2-8,13-22
X A	WO, 96/41173, A1 (RESEARCH CORPORATION TECHNOLOGIES INC.), 19 December, 1996 (19.12.96) (Family: none)	1,9-11 2-8,12-22

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04344

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RÉLEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 99/16747, A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 April, 1999 (08.04.99) & AU, 9892806, A1	1-22
PX	WO, 99/40075, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 12 August, 1999 (12.08.99) (Family: none)	1-22
PX	WO, 99/37304, A1 (RHONE-POULENC RORER PHARMACEUTICALS INC.), 29 July, 1999 (29.07.99) (Family: none)	1-22
PX	WO, 99/33805, A1 (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 8 July, 1999 (08.07.99) & AU, 9916923, A1	1-22
PX	WO, 99/31092, A1 (MERCK PATENT GMBH), 24 June, 1999 (24.06.99) & DE, 19755268, A1	1-22
PX	WO, 99/16751, A1 (MERCK PATENT GMBH), 8 April, 1999 (08.04.99) & DE, 19743435, A1	1-22
PX	WO, 98/54164, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 3 December, 1998 (03.12.98) & JP, 11-236372, A & AU, 9874534, A1	1-22
PX	WO, 99/26932, A1 (AXYS PHARMACEUTICALS, INC.), 3 June, 1999 (03.06.99) & AU, 9916071, A1	1-22
PX	WO, 98/47876, A1 (AKZO NOBEL N.V.), 29 October, 1998 (29.10.98) & AU, 9876486, A1	1-22
PX	WO, 99/06367, A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 11 February, 1999 (11.02.99) & AU, 9887632, A1	1-22
PX PA	WO, 99/01434, A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 14 January, 1999 (14.01.99) (Family: none)	1,10-22 2-9,13-22



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04344

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 23-26  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
The subject matter of claims 23 to 26 relates to a method for treatment of the human body by therapy, which does not require an international search report by this International Search Authority.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>o</sup> C07D207/04, 213/56, 295/22, 209/44, 417/12, 409/04, 333/68, 401/04, 405/04, 239/48, 277/28, 307/85, 495/04, 491/048, 513/04, 498/04, 233/64, 211/34, 233/26, 217/26, 217/26, 215/48, 235/08, 471/04, A61K31/44, 31/495, 31/55, 31/505, 31/535, 31/445, 31/53, 31/54, 31/435, 31/415, 31/47		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>o</sup> C07D207/04, 213/56, 295/22, 209/44, 417/12, 409/04, 333/68, 401/04, 405/04, 239/48, 277/28, 307/85, 495/04, 491/048, 513/04, 498/04, 233/64, 211/34, 233/26, 217/26, 217/26, 215/48, 235/08, 471/04, A61K31/44, 31/495, 31/55, 31/505, 31/535, 31/445, 31/53, 31/54, 31/435, 31/415, 31/47		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 96/40679, A1 (RHONE-POULENC RORER PHARMACEUTICALS INC.) 19. 12月. 1996 (19. 12. 96) &EP, 853618, A1 &US, 5612353, A &JP, 11507368, A &CN, 1190395, A	1-22
X	WO, 96/10022, A1 (ZENECA LIMITED) 4. 4月. 1996 (04. 04. 96) &EP, 783500, A1 &US, 5965559, A &JP, 10506122, A	1-22
X	WO, 98/21188, A1 (ZENECA LIMITED) 22. 5月. 1998 (22. 05. 98) &EP, 937048, A1 &AU, 9748748, A1	1-22
X	WO, 97/29104, A1 (ZENECA LIMITED) 14. 8. 1997 (14. 08. 97) &EP, 880516, A1 &AU, 9715534, A1	1-22
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 09. 11. 99	国際調査報告の発送日 30.11.99	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 中木 亜希 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO, 98/25611, A1 (RHONE-POULENC RORER PHARMACEUTICALS INC.) 18. 6. 1998 (18. 06. 98) &EP, 944386, A1 &AU, 9855182, A1	1-8, 10-22 9
X A	WO, 98/24784, A1 (RHONE-POULENC RORER PHARMACEUTICALS INC.) 11. 6. 1998 (11. 06. 98) &EP, 894088, A1 &AU, 9860121, A1	1-8, 10-22 9
X A	JP, 04-342579, A (株式会社アクラス) 30. 11月. 1992 (30. 11. 92) ファミリーなし	1, 9-22 2-8
X A	JP, 57-040474, A (日高弘義) 6. 3月. 1982 (06. 03. 82) &EP, 46572, A2 &US, 4510307, A	1-3, 9-22 4-8
X A	WO, 96/33196, A1 (ABBOTT LABORATORIES) 24. 10. 1996 (24. 10. 96) &EP, 821685, Q1 &JP, 11-503758, A &US, 5643922, A	1, 9-22 2-8
X A	US, 5654305, A (ABBOTT LABORATORIES) 5. 8. 1997 (05. 08. 97) ファミリーなし	1, 9-22 2-8
X A	WO, 97/28141, A1 (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 7. 8. 1997 (07. 08. 97) &EP, 880512, A1	1, 9-22 2-8
X A	WO, 97/28139, A1 (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 7. 8. 1997 (07. 08. 97) &FR, 2744450, A1	1, 9-22 2-8
X A	WO, 97/03963, A1 (協和発酵株式会社) 6. 2月. 1997 (06. 02. 97) &EP, 782987, A1 &US, 5891902, A	1, 2, 5, 9-12 3, 4, 6, 8, 13-22
X A	WO, 98/06705, A1 (ZENECA LIMITED) 19. 2. 1998 (19. 02. 98) &EP, 925286, A1 &AU, 9737017, A1	1-4, 9-12 5-8, 13-22
X A	JP, 03-258763, A (旭化成株式会社) 19. 11月. 1991 (19. 11. 91) ファミリーなし	1, 9-12 2-8, 13-22
X A	JP, 02-184673, A (吉富製薬株式会社) 19. 7月. 1990 (19. 07. 90) ファミリーなし	1, 9-12 2-8, 13-22
X A	JP, 01-316383, A (吉富製薬株式会社) 21. 12月. 1989 (21. 12. 89) &EP, 364598, A1	1, 9-12 2-8, 13-22
X A	JP, 58-49366, A (大塚製薬株式会社) 23. 3月. 1983 (23. 03. 83) ファミリーなし	1, 9-12 2-8, 13-22
X A	WO, 96/41173, A1 (RESEARCH CORPORATION TECHNOLOGIES INC.) 19. 12. 1996 (19. 12. 96) ファミリーなし	1, 9-11 2-8, 12-22
PX	WO, 99/16747, A1 (第一製薬株式会社) 8. 4月. 1999 (08. 04. 99) &AU, 9892806, A1	1-22
PX	WO, 99/40075, A1 (武田薬品株式会社) 12. 8月. 1999 (12. 08. 99) ファミリーなし	1-22

引用文献の カテゴリー	引用文献名	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO, 99/37304, A1 (RHONE-POULENC RORER PHARMACEUTICALS INC.) 29. 07. 1999 (29. 07. 99) ファミリーなし	1-22
PX	WO, 99/33805, A1 (持田製薬株式会社) 8. 7. 1999 (08. 07. 99) &AU, 9916923, A1	1-22
PX	WO, 99/31092, A1 (MERCK PATENT GMBH) 24. 6. 1999 (24. 06. 99) &DE, 19755268, A1	1-22
PX	WO, 99/16751, A1 (MERCK PATENT GMBH) 8. 4. 1999 (08. 04. 99) &DE, 19743435, A1	1-22
PX	WO, 98/54164, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 3. 12. 1998 (03. 12. 98) &JP, 11-236372, A &AU, 9874534, A1	1-22
PX	WO, 99/26932, A1 (AXYS PHARMACEUTICALS, INC.) 3. 6. 1999 (03. 06. 99) &AU, 9916071, A1	1-22
PX	WO, 98/47876, A1 (AKZO NOBEL N. V.) 29. 10. 1998 (29. 10. 98) &AU, 9876486, A1	1-22
PX	WO, 99/06367, A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 11. 2. 1999 (11. 02. 99) &AU, 9887632, A1	1-22
PX PA	WO, 99/01434, A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 14. 1. 1999 (14. 01. 99) ファミリーなし	1, 10-12 2-9, 13-22

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 23-26 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲23-26に係る発明は、人の身体の治療方法を包含するものであるから、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。